

WO0005204

Title:

**MONOCYCLIC beta -LACTAM COMPOUNDS AND CHYMASE INHIBITORS
CONTAINING THE SAME**

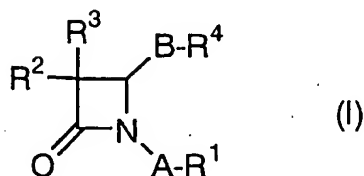
Abstract:

Chymase inhibitors and cytokine production inhibitors containing compounds represented by general formula (I), prodrugs of the same, pharmaceutically acceptable salts thereof or hydrates of them, wherein A is -CO-, -CONH- or the like; R¹ is optionally substituted lower alkyl, optionally substituted aryl or the like; R² and R³ are each independently hydrogen, optionally substituted lower alkyl or the like; B is -S-, -O- or the like; and R⁴ is optionally substituted aryl or the like.



| | | |
|--|--|---|
| <p>(51) 国際特許分類6 C07D 205/08, 401/12, 403/12, 405/06, 405/12, 405/14, A61K 31/395, 31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/505, 31/535</p> | <p>A1</p> | <p>(11) 国際公開番号 WO00/05204</p> <p>(43) 国際公開日 2000年2月3日(03.02.00)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03864</p> <p>(22) 国際出願日 1999年7月16日(16.07.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/207540 1998年7月23日(23.07.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.)(JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 上仲正朗(UENAKA, Masaaki)(JP/JP] 〒563-0131 大阪府豊能郡能勢町野間大原125 Osaka, (JP) 紀伊 誠(KII, Makoto)(JP/JP] 〒660-0881 兵庫県尼崎市昭和通2-8-12-108 Hyogo, (JP) 中嶋雅壽(NAKAJIMA, Masatoshi)(JP/JP] 〒521-1231 滋賀県神崎郡能登川町能登川34 Shiga, (JP)</p> | <p>(74) 代理人 弁理士 山内秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.) 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 特許部 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> | |
| <p>(54)Title: MONOCYCLIC β-LACTAM COMPOUNDS AND CHYMASE INHIBITORS CONTAINING THE SAME</p> <p>(54)発明の名称 単環性β-ラクタム化合物及びそれを含有するキマーゼ阻害剤</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract Chymase inhibitors and cytokine production inhibitors containing compounds represented by general formula (I), prodrugs of the same, pharmaceutically acceptable salts thereof or hydrates of them, wherein A is -CO-, -CONH- or the like; R¹ is optionally substituted lower alkyl, optionally substituted aryl or the like; R² and R³ are each independently hydrogen, optionally substituted lower alkyl or the like; B is -S-, -O- or the like; and R⁴ is optionally substituted aryl or the like.</p> | | |

式 (I) :



(式中、Aは-CO-または-CONH-等であり、R¹は置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいアリール等であり、R²およびR³は各々独立して水素、または置換基を有していてもよい低級アルキル等であり、Bは-S-または-O-等であり、R⁴は置換基を有していてもよいアリール等である)

で示される化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するキマーゼ阻害剤および/またはサイトカイン産生抑制剤を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

| | | | | | | | |
|----|--------------|----|---------|----|-------------------|----|------------|
| AE | アラブ首長国連邦 | DM | ドミニカ | KZ | カザフスタン | RU | ロシア |
| AL | アルバニア | EE | エストニア | LC | セントルシア | SD | スーダン |
| AM | アルメニア | ES | スペイン | LI | リヒテンシュタイン | SE | スウェーデン |
| AT | オーストリア | FI | フィンランド | LK | スリ・ランカ | SG | シンガポール |
| AU | オーストラリア | FR | フランス | LR | リベリア | SI | スロヴェニア |
| AZ | アゼルバイジャン | GA | ガボン | LS | レソト | SK | スロヴァキア |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB | 英国 | LT | リトアニア | SL | シエラ・レオネ |
| BB | バルバドス | GD | グレナダ | LU | ルクセンブルグ | SN | セネガル |
| BE | ベルギー | GE | グルジア | LV | ラトヴィア | SZ | スワジランド |
| BF | ブルキナ・ファソ | GH | ガーナ | MA | モロッコ | TD | チャード |
| BG | ブルガリア | GM | ガンビア | MC | モナコ | TG | トーゴ |
| BJ | ベナン | GN | ギニア | MD | モルドヴァ | TJ | タジキスタン |
| BR | ブラジル | GW | ギニア・ビサウ | MG | マダガスカル | TZ | タンザニア |
| BY | ベラルーシ | GR | ギリシャ | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国 | TM | トルクメニスタン |
| CA | カナダ | HR | クロアチア | | | TR | トルコ |
| CF | 中央アフリカ | HC | ハンガリー | ML | マリ | TT | トリニダード・トバゴ |
| CG | コンゴ | ID | インドネシア | MN | モンゴル | UA | ウクライナ |
| CH | スイス | IE | アイルランド | MR | モーリタニア | UG | ウガンダ |
| CI | コートジボアール | IL | イスラエル | MW | マラウイ | US | 米国 |
| CM | カメルーン | IN | インド | MX | メキシコ | UZ | ウズベキスタン |
| CN | 中国 | IS | アイスランド | NE | ニジェール | VN | ヴェトナム |
| CR | コスタ・リカ | IT | イタリア | NL | オランダ | YU | ユーゴスラビア |
| CU | キューバ | JP | 日本 | NO | ノルウェー | ZA | 南アフリカ共和国 |
| CY | キプロス | KE | ケニア | NZ | ニュージーランド | ZW | ジンバブエ |
| CZ | チェコ | KG | キルギスタン | PL | ポーランド | | |
| DE | ドイツ | KP | 北朝鮮 | PT | ポルトガル | | |
| DK | デンマーク | KR | 韓国 | RO | ルーマニア | | |

明細書

単環性 β -ラクタム化合物及びそれを含有するキマーゼ阻害剤

5 技術分野

本発明はキマーゼ阻害作用および／またはサイトカイン産生抑制作用を有する化合物の用途、キマーゼ阻害作用および／またはサイトカイン産生抑制作用を有する新規化合物に関する。詳しくは、キマーゼ阻害作用および／またはサイトカイン産生抑制作用を有する単環性 β -ラクタム化合物を含有するキマーゼ阻害剤、
10 新規単環性 β -ラクタム化合物に関する。

背景技術

ヒト型キマーゼは、分子量約3万の中性セリンプロテアーゼであり、主として肥満細胞で合成、貯蔵、分泌され、主として心臓、血管および皮膚等に存在する
15 ことが判明している。

その主な作用として、アンジオテンシンIIの産生が挙げられる。従来、アンジオテンシンIIの産生にはアンジオテンシン変換酵素（以下、ACEと略記する）が作用していると考えられていたが、最近になって、ヒト心臓におけるアンジオテンシンIIの産生においてACEが作用しているのはわずか10～15%
20 程度にすぎず、80%以上はヒト型キマーゼの作用であることが明らかとなってきた（サーキュレーション・リサーチ（Circulation Research）第66巻，第883頁，1990年、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー（Journal of Biological Chemistry），第266巻，第17173頁，1991年）。

25 また、キマーゼは肥満細胞からのヒスタミン遊離促進にも関与しているとされており（ジャーナル・オブ・バイオケミストリー（Journal of Biochemistry）第103巻，第820－822頁，1988年）、その

阻害剤は新しいタイプの抗炎症剤、抗アレルギー剤になり得るとして有望視されている。

その他にも、ヒト型キマーゼは様々な活性を有しており、インビトロではマクロファージの泡沫細胞化促進、プロコラゲナーゼから活性型コラゲナーゼの産生、
5 コラーゲン、フィブロネクチン、ビトロネクチン等の細胞外マトリックスの限定分解、ビッグエンドセリンからエンドセリンへの変換、トロンビンやIgGの限定分解等の作用を有することが既に明らかになっている。また、病態生理学的には、バルーン障害後の血管や心筋症の心臓においてキマーゼ活性が上昇していることも知られている。

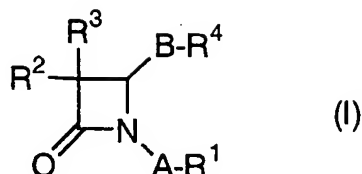
- 10 現在までに、WO 93/25574、WO 95/27053、WO 95/27055にペプチド性キマーゼ阻害剤が開示されている。また、非ペプチド性キマーゼ阻害剤としては、例えばWO 96/04248にイミダゾリジン誘導体が、WO 96/33974にピリジン誘導体およびピリミジン誘導体が、EP 713876Aにトリアジン誘導体が開示されているが、いずれも本発明に係る化合物
15 とは全く構造の異なるものである。

- 本発明に係る化合物と類似構造を有する化合物が、例えばGB 2266527 A、日本特許2736113号、J. Med. Chem., 1995, 38, 2449-2462、USP 5747485等に記載されている。しかし、これら
20 はいずれもエラスターゼ阻害活性を有する化合物であり、本発明とは異なるものである。また、特開平9-263577には本発明に係る化合物と類似構造を有する化合物がエラスターゼ阻害活性およびサイトカイン産生抑制作用を有することが記載されている。

発明の開示

- 25 本発明の目的は優れた作用を有するキマーゼ阻害剤および／またはサイトカイン産生抑制剤並びにキマーゼ阻害作用および／またはサイトカイン産生抑制作用を有する新規化合物を提供することにある。

本発明は、1) 式 (I) :

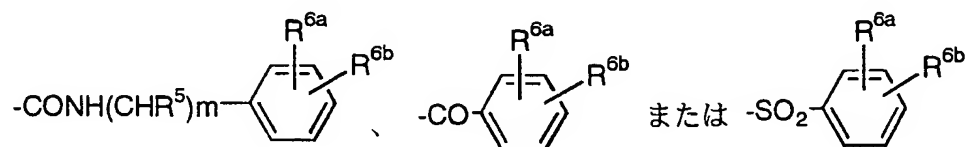


(式中、Aは単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{COCO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ または $-\text{SO}_2-$ であり、

- 5 R^1 は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニルまたは置換基を有していてもよいアリールであり、Aが単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COCO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ または $-\text{SO}_2-$ である場合、 R^1 は水素であつてもよく、
- 10 R^2 および R^3 は各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイルまたは置換基を有していてもよいアリールであり、
- Bは単結合、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ または $-\text{SO}_2-$ であり、
- 15 R^4 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロ環であり、さらにBが単結合、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}-$ または $-\text{SO}_2-$ である場合、置換基を有していてもよいアシルであつてもよい)

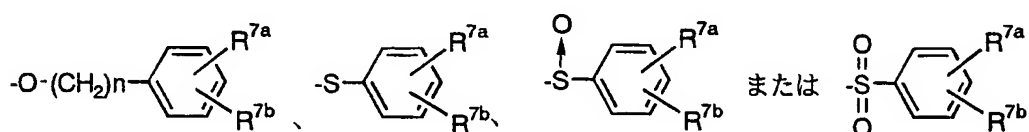
で示される化合物(以下、化合物(I)とする)、

- 20 2) $\text{A}-\text{R}^1$ が

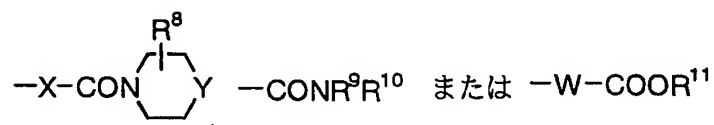


(式中、 R^5 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシまたは置

- 換基を有していてもよいアリールであり、 R^{6a} および R^{6b} は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、アリール、アシル、置換基を有していてもよいアミノ、アリールオキシ、低級アルキルチオまたはヘテロ環であるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成してもよく、 m は0または1である)であり、
 R^2 および R^3 が各々独立して水素、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよいベンジルであり、
 $B-R^4$ が水素、置換基を有していてもよいアシルオキシ、

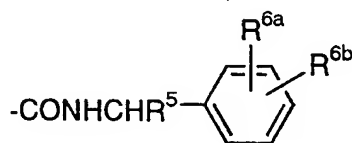


- 10 [式中、 R^{7a} および R^{7b} は各々独立して水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、アミノ、アシルアミノ、

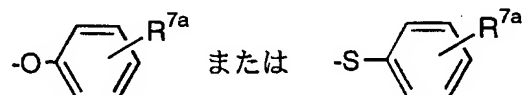


- (式中、 X および W は単結合、低級アルキレンまたは低級アルケニレンであり、 Y は単結合、 $-CH_2-$ 、 $-NR^{12}-$ (R^{12} は水素、メチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環) または $-O-$ であり、 R^8 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいカルバモイルであり、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は各々独立して水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニルである) であり、 n は0～6の整数である]

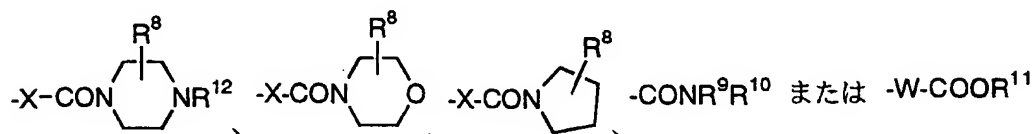
である1)記載の化合物、3) $A-R^1$ が



- (式中、 R^5 は炭素数 1 ～ 3 のアルキルまたは置換基 (ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ) を有していてもよいフェニルであり、 R^{6a} および R^{6b} は各々独立して水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである)
- 5 であり、 R^2 が低級アルコキシで置換されていてもよいベンジルであり、 R^3 が水素であり、 $B-R^4$ がアシルオキシ、

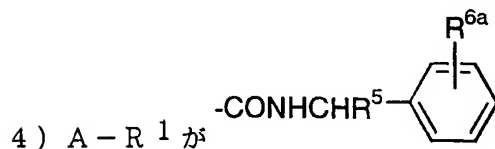


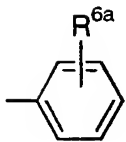
[式中、 R^{7a} が水素、



- 10 (式中、 X および W は単結合、メチレンまたはビニレンであり、 R^8 は低級アルキルまたはカルバモイルであり、 R^9 は水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、 R^{10} は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、フェニルまたはアリール
- 15 は置換基を有していてもよいフェニルであり、 R^{12} はメチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキルまたはシクロアルキルである)
- である]

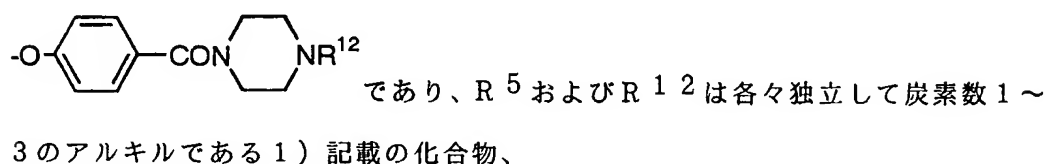
である 1) 記載の化合物、



(式中、 R^5 は炭素数 1～3 のアルキルまたは  であり、 R^{6a} は同時に水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである)

である 1) 記載の化合物、

- 5) $A-R^1$ が $-CONHCHR^5Ph$ (Ph はフェニルを示す) であり、 R^2 がベンジルであり、 R^3 が炭素数 1～3 のアルキルであり、 $B-R^4$ が

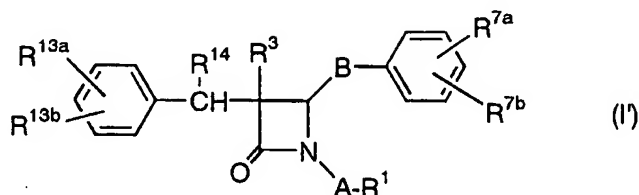


そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するキマーゼ阻害剤および／またはサイトカイン産生抑制剤、詳しくは抗炎症剤を提供する。

- 10 さらに、1) 記載の化合物 (I)、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を投与することを特徴とする、キマーゼに起因する疾患 (例えば循環器系疾患、炎症、アレルギー性疾患、リュウマチ、喘息またはアトピー) の予防および／または治療の方法を提供する。

- さらに別の態様として、キマーゼに起因する疾患の予防および／または治療のための医薬を製造するための、化合物 (I)、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物の使用を提供する。

さらに別の態様として、本発明は 6) 式 (I') :



(式中、A および

- 20 R^1 は 1) と同義であり、

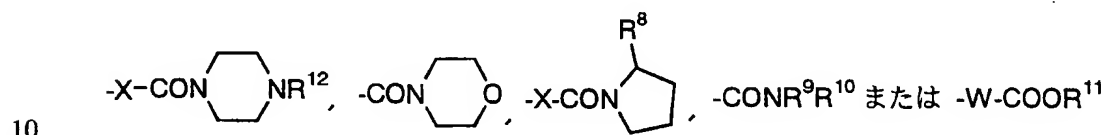
R^3 は水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、

置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいベンジルであり、

R^{13a}およびR^{13b}は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオであるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成し、

R¹⁴は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたはアシルオキシであり、

R^{7a}は水素、



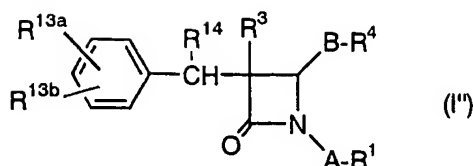
(式中、XおよびWは結合、メチレンまたはビニレンであり、R⁸はメチルまたはカルバモイルであり、R⁹は水素または低級アルキルであり、R¹⁰は置換基(低級アルキルアミノ;ハロゲンで置換されていてもよいフェニル;カルボキシ;またはアリールで置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル)を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、フェニルまたはベンゼンスルホニルであり、R¹¹は水素または置換基(低級アルキルアミノ;アシルオキシ;ハロゲンもしくはメチレンジオキシで置換されていてもよいフェニル;ヘテロ環)を有していてもよい低級アルキルであり、R¹²は炭素数1~3のアルキルまたはシクロヘキシルである)

20 であり、R^{7b}は水素であり、

BはOまたはSである)

で示される化合物(以下、化合物(I')とする)、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を提供する。

また、本発明は7)式(I''):



(式中、BおよびR⁴は1)と同義であり、

Aが-CO-、-CONH-または-SO₂-であり、

R¹は置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい

5 アリールであり、

R³は水素、ハロゲン、低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいベンジルであり、

10 R^{13a}およびR^{13b}は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオであるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成し、

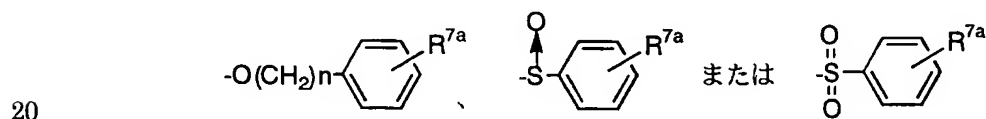
R¹⁴は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたはアシルオキシ

15 である。

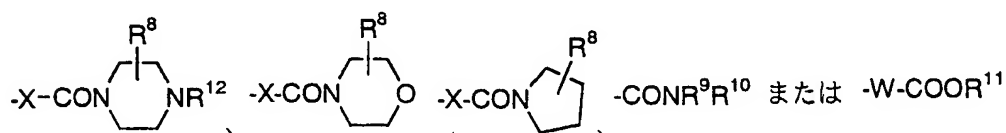
ただし、AがCONHであるとき、B-R⁴は置換基を有していてもよいアリールオキシでなく、かつ置換基を有していてもよいアシルチオでない。))

で示される化合物(以下、化合物(I''))とする)、

8) B-R⁴がアシルオキシ、



[式中、nは0または1であり、R^{7a}が水素、



(式中、XおよびWは単結合、メチレンまたはビニレンであり、R⁸は低級アルキルまたはカルバモイルであり、R⁹は水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、R¹⁰は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、フェニルまたはアリールスルホニルであり、R¹¹は水素、置換基を有していてもよいアルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルであり、R¹²はメチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキルまたはシクロアルキルである)
 である]

である7)記載の化合物、

10 9) R³が水素である、6)または7)の化合物、

10) R^{13a}が水素またはオルト位に置換した炭素数1~3の低級アルコキシであり、R^{13b}が水素である6)または7)の化合物、

11) (a) 4-[3-ベンジル-4-オキソ-1-(1-フェニル-エチルカルバモイル)-アゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッド、

15 (b) 3-ベンジル-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-4-オキソ-アゼチジン-1-カルボキシリックアシッド (1-フェニル-エチル)-アミド、

(c) 3-ベンジル-2-[4-(2-カルバモイル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-4-オキソ-アゼチジン-1-カルボキシリックアシッド

20 ド (1-フェニル-エチル)-アミド、

(d) 3-ベンジル-2-[4-(2-メチル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-4-オキソ-アゼチジン-1-カルボキシリックアシッド (1-フェニル-エチル)-アミド、

(e) 4-[3-(2-メトキシベンジル)-4-オキソ-1-(1-フェニル-エチルカルバモイル)-アゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッド、

(f) 4-[3-(2-メトキシベンジル)-4-オキソ-1-(1-フェニル

ーエチルカルバモイル)ーアゼチジンー2ーイルオキシ]ーベンゾイックアシッド
ピリジンー4ーイルメチル エステル、

(g) 4ー[3ー(2ーメトキシーベンジル)ー4ーオキソー1ー(1ーフェニ
ルーエチルカルバモイル)ーアゼチジンー2ーイルオキシ]ーベンゾイックアシ
5 ッド ベンジル エステル、

(h) 3ー(2ーメトキシーベンジル)ー2ーオキソー4ー[4ー(4ーピリミ
ジンー2ーイルーピペラジンー1ーカルボニル)ーフェノキシ]ーアゼチジンー
1ーカルボキシリックアシッド (1ーフェニルーエチル)ーアミド、

(i) 2ー[4ー(4ーシクロヘキシルーピペラジンー1ーカルボニル)ーフェ
10 ノキシ]ー3ー(2ーメトキシーベンジル)ー4ーオキソーアゼチジンー1ーカ
ルボキシリックアシッド (1ーフェニルーエチル)ーアミド、

(j) 3ー(2ーメトキシーベンジル)ー2ー[4ー(4ーメチルーピペラジン
ー1ーカルボニル)ーフェノキシ]ー4ーオキソーアゼチジンー1ーカルボキシ
リックアシッド (1ーフェニルーエチル)ーアミド、

15 (k) 4ー[1ー(ベンズヒドリルーカルバモイル)ー3ー(2ーエトキシーベ
ンジル)ー4ーオキソーアゼチジンー2ーイルオキシ]ーベンゾイックアシッド、

(l) 2ー[4ー(4ーシクロヘキシルーピペラジンー1ーカルボニル)ーフェ
ノキシ]ー3ー(2ーエトキシーベンジル)ー4ーオキソーアゼチジンー1ーカ
ルボキシリックアシッド ベンズヒドリルーアミド、

20 (m) 3ー(2ーエトキシーベンジル)ー2ー[4ー(モルホリンー4ーカルボ
ニル)ーフェノキシ]ー4ーオキソーアゼチジンー1ーカルボキシリックアシッ
ド ベンズヒドリルーアミド、

(n) {4ー[1ー(ベンズヒドリルーカルバモイル)ー3ー(2ーエトキシー
ベンジル)ー4ーオキソーアゼチジンー2ーイルオキシ]ーフェニル}ーアゼチ
25 ックアシッド、

(o) 3ー{4ー[1ー(ベンズヒドリルーカルバモイル)ー3ー(2ーエトキ
シーベンジル)ー4ーオキソーアゼチジンー2ーイルオキシ]ーフェニル}ーア

クリリックアシッド、

(p) 4-[1-(ジ-p-トリルメチル-カルバモイル)-3-(2-エトキシ-ベンジル)-4-オキソ-アゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッド、

- 5 (q) 4-[1-{[ビス-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-3-(2-エトキシ-ベンジル)-4-オキソ-アゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッドおよび

(r) 4-[1-{[ビス-(4-メトキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-3-(2-エトキシ-ベンジル)-4-オキソ-アゼチジン-2-イル

- 10 オキシ]-ベンゾイックアシッドから選択されるいずれかの化合物、

そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を提供する。

さらに、6)~11)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物、詳しくはキマーゼ阻害剤および/またはサイトカイン産生抑制剤、さらに詳しくは抗炎症剤を提供す

- 15 る。

本発明は、別の態様として、6)~11)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を投与することを特徴とする、キマーゼに起因する疾患の予防および/または治療の方法、キマーゼに起因する疾患の予防および/または治療のための医薬を製造するための、6)~1

- 20 1)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物の使用を提供する。

本明細書中において、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。特に塩素および臭素が好ましい。

- 25 「低級アルキル」とは、炭素数1~10、好ましくは炭素数1~6、さらに好ましくは炭素数1~3の直鎖または分枝状のアルキルを意味し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル

ル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノニル、デシル等を包含する。

- 「置換基を有していてもよい低級アルキル」とは、例えば任意の位置が1以上
- 5 の置換基で置換されていてもよい低級アルキルを包含し、その置換基としてはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、シクロアルキル、置換基（低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基（低級アルキル、アシル等）を有していてもよいアミノ、カルバモイル、置換基〔ハロゲン、置換基
- 10 {カルボキシ、置換基（アリール、アルキルアミノ等）を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基（アリール、アルキルアミノ等）を有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニル、置換基（アリール、アルキルアミノ等）を有していてもよいアリールオキシカルボニルまたは置換基（低級アルキル、カルバモイル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等} を有していてもよい
- 15 低級アルキル、置換基 {カルボキシ、置換基（アリール、アルキルアミノ等）を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換基（低級アルキル、カルバモイル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等} を有していてもよい低級アルケニル、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリール、アシル、置換基
- 20 （低級アルキル等）を有していてもよいアミノ、置換基 {置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルキル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルケニル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよいアリール等} を有していてもよいカルバモイル、アリールオキシ、ヘテロ環、置換基（低級アルキル、カルバモイル
- 25 等）を有していてもよいヘテロ環カルボニルまたは低級アルキレンジオキシ等] を有していてもよいアリール、ヘテロ環、置換基（低級アルキル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等が挙げられる。置換基を有していてもよいアリー

ルで置換された低級アルキルの好ましい例として非置換ベンジル、低級アルコキシベンジルおよびジフェニルメチルが挙げられる。

「低級アルコキシ」、「低級アルコシカルボニル」、「低級アルキルアミノ」、「低級アルキルチオ」のアルキル部分は上記「低級アルキル」と同様であり、これらが置換基を有している場合の置換基も上記アルキルのものと同様である。

「低級アルキレン」とは炭素数 1～6 の直鎖状または分枝状のアルキレンを包含する。例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、プロピレン、エチルエチレン等を包含する。好ましくはメチレンである。

「低級アルキレンジオキシ」とはメチレンジオキシ、エチレンジオキシ等を包含し、好ましくはメチレンジオキシである。

「低級アルケニル」とは、炭素数 2～10、好ましくは炭素数 2～6、さらに好ましくは炭素数 2～4 の直鎖または分枝状のアルケニルを包含する。具体的にはビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘブテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル等を包含し、任意の位置に 1 以上の二重結合を有する。「置換基を有していてもよい低級アルケニル」の置換基としてはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、シクロアルキル、低級アルコシカルボニル、アリール、ヘテロ環、置換基（低級アルキル、カルバモイル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等が挙げられ、1 以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

「低級アルケニルオキシカルボニル」の低級アルケニル部分および「置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニル」の置換基部分も上記と同様である。

「低級アルケニレン」とは例えば炭素数 2～6、好ましくは炭素数 2～4 の上記「低級アルキレン」の任意の位置に 1 以上の二重結合を有する基等を包含する。具体的にはビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレンおよびメチルブ

ロベニレン等が挙げられる。

「低級アルキニル」とは、炭素数 2 ～ 10、好ましくは炭素数 2 ～ 6、さらに好ましくは炭素数 2 ～ 4 の直鎖状または分枝状のアルキニル等を意味し、具体的には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、
5 オクチニル、ノニニル、デシニル等を包含する。これらは任意の位置に 1 以上の三重結合を有しており、さらに二重結合を有していてもよい。「置換基を有していてもよい低級アルキニル」の置換基は上記低級アルケニルのものと同様である。

「アシル」とは炭素数 1 ～ 10、好ましくは炭素数 1 ～ 6、さらに好ましくは炭素数 1 ～ 3 の脂肪族アシルおよびアロイル等を包含する。具体的には、ホルミ
10 ル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイルおよびクロトノイル、シクロヘキサンカルボニル、ベンゾイル等を包含する。「置換基を有していてもよいアシル」の置換基とはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリールまたはヘテロ環等を意味し、1 以
15 上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

「アシルオキシ」、「アシルアミノ」のアシル部分および「置換基を有していてもよいアシルオキシ」、「置換基を有していてもよいアシルアミノ」の置換基も上記アシルと同様である。アシルオキシの好ましい例はアセチルオキシである。

「シクロアルキル」とは例えば炭素数 3 ～ 6 の炭素環等であり、具体的にはシ
20 クロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を包含する。

「置換基を有していてもよいシクロアルキル」の置換基とはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、アリール、ヘテロ環等が挙げられ、1 以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

「シクロアルケニル」とは、上記シクロアルキルの環中の任意の位置に 1 以上
25 の二重結合を有しているものを意味し、具体的にはシクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル等を包含する。「置換基を有していてもよいシクロアルケニル」の置換基は上記シクロア

ルキルのものと同様であり、1以上の任意の位置に置換基を有していてもよい。

「置換基を有していてもよいアミノ」とは、置換アミノおよび非置換アミノを包含し、置換基として1以上のヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルキルアミノ、アシル、カルバモイル、アリール、ヘテロ環等を有していてもよい。

- 5 「置換基を有していてもよいカルバモイル」とは、置換カルバモイルおよび非置換カルバモイルを包含し、置換基としては置換基を有していてもよい低級アルキル（例えば非置換低級アルキル等）、置換基を有していてもよい低級アルケニル（例えば非置換低級アルケニル等）、低級アルキルスルホニル、スルファモイル、置換基（ハロゲン等）を有していてもよいアシル、アミノおよび置換基を有
- 10 していてもよいアリール（例えば非置換アリール等）等が挙げられる。

「アリール」とは、フェニル、ナフチル、アントラセニル、インデニル、フェナンスレニル等を包含する。特にフェニルが好ましい。

- 「置換基を有していてもよいアリール」の置換基としてはヒドロキシ、ハロゲン、置換基〔ハロゲン、カルボキシ、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよいアリールオキシカルボニル、置換基（低級アルキルまたはカルバモイル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等〕を有していてもよい低級アルキル、置換基〔ハロゲン、カルボキシ、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよいアリールオキシカルボニル、置換基（低級アルキル、カルバモイル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等〕を有していてもよい低級アルケニル、置換基（ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、低級アルキルアミノ等）を有していてもよい低級アルコキシ、カルボキシ、置換基（アシルオキシ；低級アルキルアミノ；アル
- 15
- 20
- 25

キレンジオキシもしくはハロゲンで置換されていてもよいアリール;ヘテロ環等)を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、低級アルキレンジオキシ、アシル、アシルオキシ、置換基(低級アルキル、アシル等)を有していてもよいアミノ、ニトロ、置換基[置換基(カルボキシ; 5 低級アルキルもしくはアロイルで置換されていてもよいアミノ;アリールで置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル;ハロゲン、低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されていてもよいアリール等)を有していてもよい低級アルキル、置換基(アリール等)を有していてもよいシクロアルキル、置換基(低級アルキルアミノ、アリール等)を有していてもよい低級アルケニル、置換基(低級アルキル、アリール等)を有していてもよいアミノ、置換基(低級アルキルアミノ、アリール等)を有していてもよいアリール、アリールスルホニル等]を有していてもよいカルバモイル、アリール、アリールオキシ、ヘテロ環または置換基(低級アルキル、低級アルキレンジオキシで置換されていてもよいアリールアルキル、シクロアルキル、カルバモイル、ヘテロ環等)を有していてもよいヘテロ環カルボニル等が挙げられ、1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

「アリールオキシ」、「アリールスルホニル」、「アリールアミノ」のアリール部分は上記「アリール」と同様であり、「置換基を有していてもよいアリールオキシ」、「置換基を有していてもよいアリールスルホニル」の置換基部分も上記アリールの置換基と同様である。

「置換基を有していてもよいベンジル」は、ベンジルのメチレン部分に上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基または低級アルキル基を有していてもよく、フェニル部分に上記「置換基を有していてもよいアリール」の置換基を有していてもよい。メチレン部分の置換基として具体的には低級アルキル、アリール等が挙げられる。

「ヘテロ環」とは、O、SおよびNから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上有するヘテロ環を意味し、具体的にはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリ

ル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリルおよびチエニル等の5～6員の芳香族ヘテロ環や、インドリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、インドリジニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プテリジニル、ベンズイソキサゾリル、ベンズオキサゾリル、キサジアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル等の縮合芳香族ヘテロ環、エチレンオキシジニル、ジオキサニル、チイラニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホニル等の脂環式ヘテロ環を包含する。

「置換基を有していてもよいヘテロ環」の置換基としてはヒドロキシ、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル（例えば非置換低級アルキル等）、低級アルケニル、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいカルバモイル（例えば非置換カルバモイル等）、アリー

ル、ヘテロ環等が挙げられ、1以上の任意の位置に置換基を有していてもよい。

「ヘテロ環カルボニル」および「置換基を有していてもよいヘテロ環カルボニル」のヘテロ環部分および置換基も上記「ヘテロ環」および「置換基を有していてもよいヘテロ環」と同様である。好ましい「ヘテロ環カルボニル」の例としてはモルホリルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、メチルピペラジニルカルボニル、ピリミジニルピペラジニルカルボニル、シクロヘキシルピペラジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、ビペリジルカルボニル等が挙げられる。

化合物(I)の製薬上許容される塩としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等の鉱酸の塩；ギ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸等の有機酸の塩；アンモニウム、トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム等の有機塩基の塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属の塩またはカルシウム、マグネシウム等のアルカリ土

類金属の塩等を挙げることができる。

本発明は、本発明に係る化合物の水和物も包含し、化合物 (I)、(I') または (I'') 1 分子に対し、任意の数の水分子と配位していてもよい。

また、本発明に係る化合物は、ラセミ体、両対掌体および全ての立体異性体 (ジアステレオマー、エピマー、エナンチオマー等) を含む。

発明を実施するための最良の手段

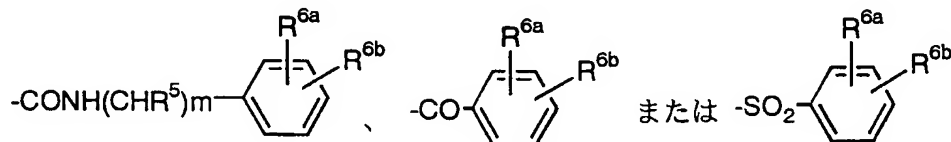
化合物 (I)、(I') および (I'') は全てキマーゼ阻害作用および/またはサイトカイン産生抑制作用を有しているが、その中でも特に以下の化合物が好ましい。

上記式 (I)、(I') または (I'') において、

1) A が $-CO-$ 、 $-CONH-$ または $-SO_2-$ であり、

R^1 は置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいアリールである (以下、A および R^1 が AR^1-1 であるとする) 化合物、

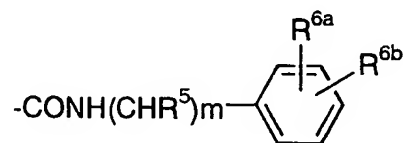
好ましくは $A-R^1$ が



(式中、 R^5 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシまたは置換基を有していてもよいアリールであり、 R^{6a} および R^{6b} は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、アリール、アシル、置換基を有していてもよいアミノ、アリールオキシ、低級アルキルチオまたはヘテロ環であるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成してもよく、 m は 0 または 1 である)

である (以下、A および R^1 が AR^1-2 であるとする) 化合物、

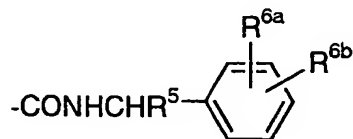
好ましくは $A-R^1$ が



(式中、 R^5 は水素、低級アルキルまたは置換基 (ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ) を有していてもよいフェニルであり、 R^{6a} および R^{6b} は各々独立して水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシであるか、一

5 緒になってメチレンジオキシを形成し、 m は 1 である)

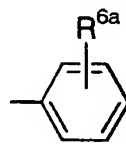
である (以下、 A および R^1 が AR^1-3 であるとする) 化合物、
好ましくは $\text{A}-\text{R}^1$ が



(式中、 R^5 は炭素数 1~3 のアルキルまたは置換基 (ハロゲン、低級アルキル

10 または低級アルコキシ) を有していてもよいフェニルであり、 R^{6a} および R^{6b} は各々独立して水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである)

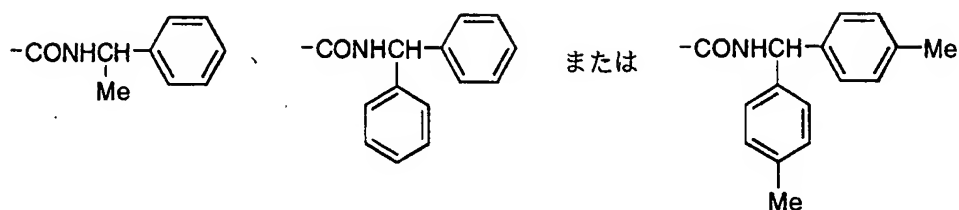
である (以下、 A および R^1 が AR^1-4 であるとする) 化合物、好ましくは A



(式中、 R^5 は炭素数 1~3 のアルキルまたは

15 に水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである)

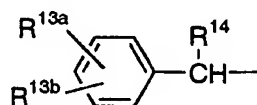
である (以下、 A および R^1 が AR^1-5 であるとする) 化合物
好ましくは $\text{A}-\text{R}^1$ が



である（以下、AおよびR¹がA R¹-6であるとする）化合物、

2) R²が水素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいアリールである（以下、R²がR²-1であるとする）化合物、

- 5 好ましくはR²が水素、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよいベンジルである（以下、R²がR²-2であるとする）化合物、
好ましくはR²が

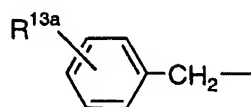


- （式中、R^{13a}およびR^{13b}は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、
10 置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいヘテロ環オキシ、置換基を有していてもよいアミノ（例えば非置換アミノ、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロ環アミノ等）、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよいアリールチオ、置換基を有して
15 いてもよいヘテロ環チオ、アリールまたはヘテロ環であるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成し、

R¹⁴は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたはアシルオキシである）

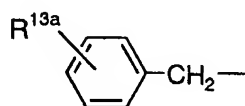
である（以下、R²がR²-3であるとする）化合物、

- 20 好ましくはR²が



（式中、R^{13a}は水素、低級アルキル、低級アルコキシ、フェニルオキシ、低

級アルキルアミノ、フェニルアミノ、低級アルキルチオ、フェニルチオまたはフェニルである)である(以下、 R^2 が R^2-4 であるとする)化合物、
好ましくは R^2 が



- 5 (式中、 R^{13a} が水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノまたは低級アルキルチオである)である(以下、 R^2 が R^2-5 であるとする)化合物、

好ましくは R^2 が低級アルコキシで置換されていてもよいベンジルである(以下、 R^2 が R^2-6 であるとする)化合物、

- 10 最も好ましくは R^2 がオルト位を低級アルコキシで置換されていてもよいベンジルである(以下、 R^2 が R^2-7 であるとする)化合物、

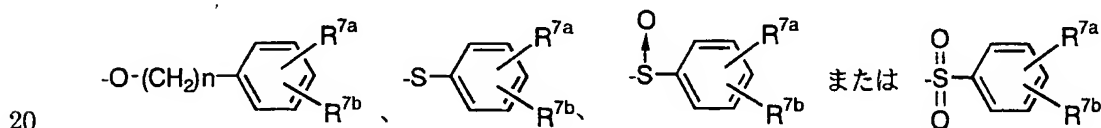
3) R^3 が水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいベンジルである

- 15 (以下、 R^3 が R^3-1 であるとする)化合物、

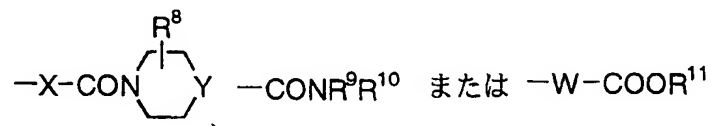
好ましくは水素、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよいベンジルである(以下、 R^3 が R^3-2 であるとする)化合物、

好ましくは水素である(以下、 R^3 が R^3-3 であるとする)化合物、

4) $B-R^4$ が水素、置換基を有していてもよいアシルオキシ、

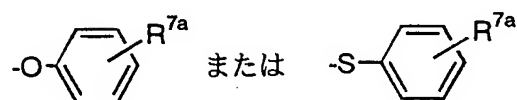


[式中、 R^{7a} および R^{7b} は各々独立して水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、アミノ、アシルアミノ、

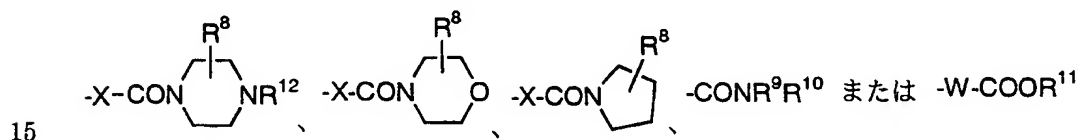


- (式中、XおよびWは単結合、低級アルキレンまたは低級アルケニレンであり、Yは単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{12}-$ (R^{12} は水素、メチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環) または $-\text{O}-$ であり、 R^8 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいカルバモイルであり、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は各々独立して水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニルである)
- 10 であり、nが0～6の整数である(以下、Bおよび R^4 が BR^4-1 であるとすると)化合物、

好ましくは $\text{B}-\text{R}^4$ がアシルオキシ、

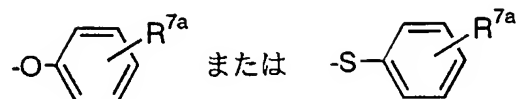


[式中、 R^{7a} が水素、

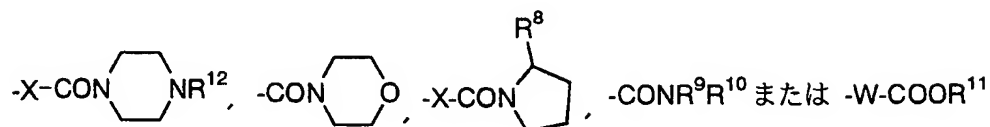


- (式中、XおよびWは単結合、メチレンまたはビニレンであり、 R^8 は低級アルキルまたはカルバモイルであり、 R^9 は水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、 R^{10} は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、フェニルまたはアリールスルホニルであり、 R^{11} は水素、置換基を有していてもよいアルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルであり、 R^{12} はメチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキルまたはシクロアルキルである)
- 20

である]である(以下、Bおよび R^4 が BR^4-2 であるとする)化合物、
好ましくは $B-R^4$ が



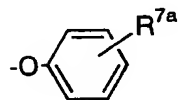
[R^{7a} は水素、



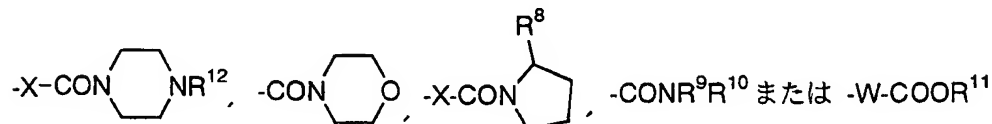
5

(式中、XおよびWは単結合、メチレンまたはビニレンであり、 R^8 はメチルまたはカルバモイルであり、 R^9 は水素または低級アルキルであり、 R^{10} は置換基(低級アルキルアミノ;ハロゲンで置換されていてもよいフェニル;カルボキシ;またはアリールで置換されていてもよい低級アルコシカルボニル)を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、フェニルまたはベンゼンスルホニルであり、 R^{11} は水素または置換基(低級アルキルアミノ;アシルオキシ;ハロゲンもしくはメチレンジオキシで置換されていてもよいフェニル;ヘテロ環)を有していてもよい低級アルキルであり、 R^{12} は炭素数1~3のアルキルまたはシクロヘキシルである)]

10 である(以下、Bおよび R^4 が BR^4-3 であるとする)化合物、
好ましくは $B-R^4$ が



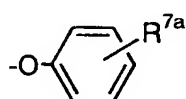
[R^{7a} は水素、



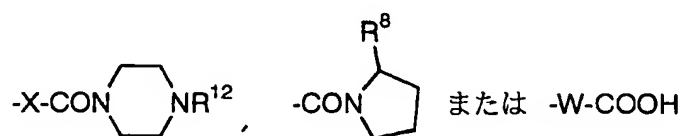
20 (式中、XおよびWは単結合を表すかメチレンまたはビニレンであり、 R^8 はメチルまたはカルバモイルであり、 R^9 は水素または低級アルキルであり、 R^{10}

は低級アルキルアミノ低級アルキル、ハロゲンで置換されていてもよいフェニル
低級アルキル、低級アルケニル、フェニルアミノまたはベンゼンスルホニルであ
り、 R^{11} は水素またはフェニルもしくはヘテロ環で置換されていてもよい低級
アルキルであり、 R^{12} は炭素数1～3のアルキルまたはシクロヘキシルであ
る)]

である(以下、Bおよび R^4 がBR⁴-4であるとする)化合物、
B- R^4 が



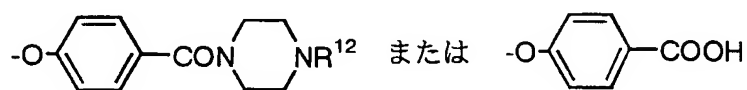
[式中、 R^{7a} は



(式中、Xは単結合を表すかまたはメチレンであり、 R^8 はメチルまたはカルバ
モイルであり、Wは単結合を表すか、メチレンまたはビニレンであり、 R^{12} は
メチルまたはシクロヘキシルである)

である]である(以下、Bおよび R^4 がBR⁴-5であるとする)化合物、

最も好ましくはB- R^4 が



(式中、 R^{12} はメチルまたはシクロヘキシルである)

である(以下、Bおよび R^4 がBR⁴-6であるとする)化合物、

5) R^5 が水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有してい
てもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシまたは置換基
を有していてもよいアリールである(以下、 R^5 がR⁵-1であるとする)化合
物、

R^5 が水素、低級アルキルまたは置換基(ハロゲン、低級アルキルまたは低級ア

ルコキシ)を有していてもよいフェニルである(以下、 R^5 が R^5-2 であるとする)化合物、

R^5 が炭素数1~3のアルキルまたは置換基(ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ)を有していてもよいフェニル(以下、 R^5 が R^5-3 であるとする)化合物、

R^5 がメチルまたは低級アルキルで置換されていてもよいフェニルである(以下、 R^5 が R^5-4 であるとする)化合物、

6) R^{6a} および R^{6b} が各々独立して水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコシカルボニル、低級アルコキシであるか、一緒になって低級アルキレンジ

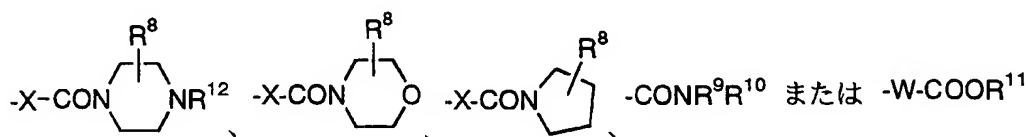
10 オキシを形成する(以下、 R^6 が R^6-1 であるとする)化合物、

R^{6a} および R^{6b} が共に水素、ハロゲン、炭素数1~3のアルキルもしくは炭素数1~3のアルコキシであるか、または一緒になってメチレンジオキシを形成する(以下、 R^6 が R^6-2 であるとする)化合物、

R^{6a} および R^{6b} が同時に水素または炭素数1~3のアルキルである(以下、
15 R^6 が R^6-3 であるとする)化合物、

R^{6a} および R^{6b} が同時に水素である(以下、 R^6 が R^6-4 であるとする)化合物、

7) R^{7a} が水素、

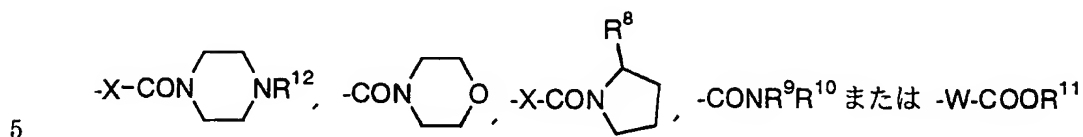


20 (式中、XおよびWは単結合、メチレンまたはビニレンであり、 R^8 は低級アルキルまたはカルバモイルであり、 R^9 は水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、 R^{10} は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、フェニルまたはアリール
25 スルホニルであり、 R^{11} は水素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルであり、 R^{12} はメチレンジオキシフェニ

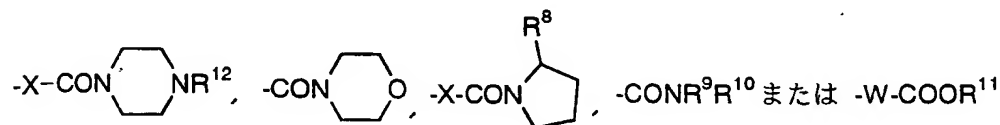
ルで置換されていてもよい低級アルキルまたはシクロアルキルである)

であり、 R^{7b} が水素である] (以下、 R^{7a} および R^{7b} をあわせて、 R^7 が R^{7-1} であるとする) 化合物、

好ましくは R^{7a} が水素、



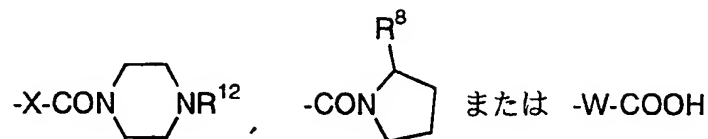
- (式中、XおよびWは単結合、メチレンまたはビニレンであり、 R^8 はメチルまたはカルバモイルであり、 R^9 は水素または低級アルキルであり、 R^{10} は置換基(低級アルキルアミノ; ハロゲンで置換されていてもよいフェニル; カルボキシ; またはアリールで置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル)を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、フェニルまたはベンゼンスルホニルであり、 R^{11} は水素または置換基(低級アルキルアミノ; アシルオキシ; ハロゲンもしくはメチレンジオキシで治安されていてもよいフェニル; ヘテロ環)を有していてもよい低級アルキルであり、 R^{12} は炭素数1~3のアルキルまたはシクロヘキシルである)]
- 10
- 15
- であり、 R^{7b} が水素である (以下、 R^{7a} および R^{7b} をあわせて、 R^7 が R^{7-2} であるとする) 化合物、
- 好ましくは R^{7a} が



- (式中、XおよびWは単結合、メチレンまたはビニレンであり、 R^8 はメチルまたはカルバモイルであり、 R^9 は水素または低級アルキルであり、 R^{10} は低級アルキルアミノ低級アルキルまたは低級アルケニルであり、 R^{11} は水素、低級アルキルアミノ低級アルキルまたはベンジルであり、 R^{12} はメチルまたはシクロヘキシルである)
- 20

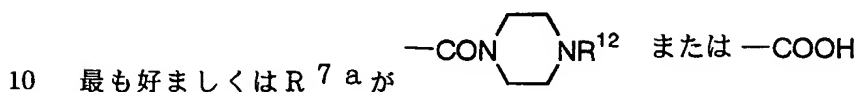
であり、 R^{7b} が水素である（以下、 R^{7a} および R^{7b} をあわせて、 R^7 が R^{7-3} であるとする）化合物、

好ましくは R^{7a} が



- 5 （式中、Xは単結合を表すかまたはメチレンであり、 R^8 はメチルまたはカルバモイルであり、Wは単結合を表すか、メチレンまたはビニレンであり、 R^{12} はメチルまたはシクロヘキシルである）

であり、 R^{7b} が水素である（以下、 R^{7a} および R^{7b} をあわせて、 R^7 が R^{7-4} であるとする）化合物、



（式中 R^{12} はメチルまたはシクロヘキシルである）

である（以下、 R^{7a} および R^{7b} をあわせて、 R^7 が R^{7-5} であるとする）化合物、

- 8) R^8 が低級アルキルまたはカルバモイルである（以下 R^8 が R^{8-1} であるとする）化合物、
- 15

好ましくは R^8 が炭素数1～3のアルキルまたはカルバモイルである（以下 R^8 が R^{8-2} であるとする）化合物、

好ましくは R^8 がメチルまたはカルバモイルである（以下 R^8 が R^{8-3} であるとする）化合物、

- 20 9) R^9 が水素または置換基を有していてもよい低級アルキルである（以下、 R^9 が R^{9-1} であるとする）化合物、

好ましくは R^9 が水素または低級アルキルである（以下 R^9 が R^{9-2} であるとする）化合物、

好ましくは R^9 が水素または炭素数1～3のアルキルである（以下 R^9 が R^{9-3} であるとする）化合物、

- 3 であるとする) 化合物、
- 1 0) R^{10} が水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、フェニルまたはアリールスルホニルである (以下、 R^{10} が $R^{10}-1$ であるとする) 化合物、
- 5 好ましくは R^{10} が置換基 (低級アルキルアミノ ; ハロゲンで置換されていてもよいフェニル ; カルボキシ ; またはアリールで置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル) を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、フェニルまたはベンゼンスルホニルである (以下、 R^{10} が $R^{10}-2$ であるとする) 化合物、
- 10 さらに好ましくは R^{10} が置換基 (低級アルキルアミノ、ハロゲンで置換されていてもよいフェニル、カルボキシ、アリール低級アルコキシカルボニル) を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニルまたはフェニルアミノである (以下、 R^{10} が $R^{10}-3$ であるとする) 化合物、
- 好ましくは R^{10} が低級アルキルアミノ低級アルキル、フェニル低級アルキル、
- 15 ハロゲノフェニル低級アルキル、フェニルアミノである (以下、 R^{10} が $R^{10}-4$ であるとする) 化合物、
- 1 1) R^{11} が水素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルである (以下、 R^{11} が $R^{11}-1$ であるとする) 化合物、
- 20 好ましくは R^{11} が水素または置換基 (低級アルキルアミノ ; アシルオキシ ; ハロゲンもしくはメチレンジオキシで置換されていてもよいフェニル ; ヘテロ環) を有していてもよい低級アルキルである (以下、 R^{11} が $R^{11}-2$ であるとする) 化合物、
- 好ましくは R^{11} が水素、低級アルキルアミノ低級アルキルまたはフェニルアル
- 25 キルである (以下、 R^{11} が $R^{11}-3$ であるとする) 化合物、
- 最も好ましくは R^{11} が水素である (以下、 R^{11} が $R^{11}-4$ であるとする) 化合物、

1 2) R^{12} がメチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキルまたはピリミジンである(以下 R^{12} が $R^{12}-1$ であるとする) 化合物、

R^{12} がメチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキルまたは
5 シクロアルキル (以下 R^{12} が $R^{12}-2$ であるとする) 化合物、

R^{12} が炭素数 1~3 のアルキルまたはシクロアルキルである (以下 R^{12} が $R^{12}-3$ であるとする) 化合物、

最も好ましくは R^{12} がメチルまたはシクロヘキシルである (以下 R^{12} が $R^{12}-4$ であるとする) 化合物、

10 1 3) R^{13a} および R^{13b} が各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオであるか、一緒になってメチレンジオキシを形成する (以下、 R^{13} が $R^{13}-1$ であるとする) 化合物、

15 好ましくは R^{13a} が水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノまたは低級アルキルチオであり、 R^{13b} が水素である (以下、 R^{13} が $R^{13}-2$ であるとする) 化合物、

R^{13a} および R^{13b} が各々独立して水素または低級アルコキシである (以下、 R^{13} が $R^{13}-3$ であるとする) 化合物、

20 R^{13a} が水素またはオルト位に置換した炭素数 1~3 の低級アルコキシであり、 R^{13b} が水素である (以下、 R^{13} が $R^{13}-4$ であるとする) 化合物、

R^{13a} および R^{13b} が同時に水素である (以下、 R^{13} が $R^{13}-5$ であるとする) 化合物、

1 4) R^{14} が水素である (以下、 R^{14} が $R^{14}-1$ であるとする) 化合物、

25 1 5) A および R^1 が AR^1-1 であり、 R^2 が R^2-1 であり、 R^3 が R^3-1 である化合物、

好ましくは A および R^1 が AR^1-2 であり、 R^2 が R^2-2 であり、 R^3 が R

- 3-2である化合物、
- さらに好ましくはAおよび R^1 が AR^1-3 であり、 R^2 が R^2-3 であり、 R^3 が R^3-3 である化合物、
- 好ましくはAおよび R^1 が AR^1-4 であり、 R^2 が R^2-4 であり、 R^3 が R^3-3 である化合物、
- 5 3-3である化合物、
- 好ましくはAおよび R^1 が AR^1-5 であり、 R^2 が R^2-5 であり、 R^3 が R^3-3 である化合物、
- 好ましくはAおよび R^1 が AR^1-5 であり、 R^2 が R^2-6 であり、 R^3 が R^3-3 である化合物、最も好ましくはAおよび R^1 が AR^1-6 であり、 R^2 が
- 10 R^2-7 であり、 R^3 が R^3-3 である化合物、
- 16) Aおよび R^1 が AR^1-1 であり、 R^2 が R^2-1 であり、 BR^4 が BR^4-1 である化合物、
- 好ましくはAおよび R^1 が AR^1-2 であり、 R^2 が R^2-2 であり、 BR^4 が BR^4-2 である化合物、
- 15 さらに好ましくはAおよび R^1 が AR^1-3 であり、 R^2 が R^2-3 であり、 BR^4 が BR^4-3 である化合物、
- 好ましくはAおよび R^1 が AR^1-4 であり、 R^2 が R^2-4 であり、 BR^4 が BR^4-4 である化合物、
- 好ましくはAおよび R^1 が AR^1-5 であり、 R^2 が R^2-5 であり、 BR^4 が
- 20 BR^4-5 である化合物、
- 好ましくはAおよび R^1 が AR^1-5 であり、 R^2 が R^2-6 であり、 BR^4 が BR^4-5 である化合物、
- 最も好ましくはAおよび R^1 が AR^1-5 であり、 R^2 が R^2-7 であり、 BR^4 が BR^4-5 である化合物、
- 25 17) Aおよび R^1 が AR^1-1 であり、 R^3 が R^3-1 であり、 BR^4 が BR^4-1 である化合物、
- 好ましくはAおよび R^1 が AR^1-2 であり、 R^3 が R^3-2 であり、 BR^4 が

- BR⁴-2である化合物、
- さらに好ましくはAおよびR¹がAR¹-3であり、R³がR³-3であり、BR⁴がBR⁴-3である化合物、
- 好ましくはAおよびR¹がAR¹-4であり、R³がR³-3であり、BR⁴が
- 5 BR⁴-4である化合物、
- 最も好ましくはAおよびR¹がAR¹-5であり、R³がR³-3であり、BR⁴がBR⁴-5である化合物、
- 18) R²がR²-1であり、R³がR³-1であり、BR⁴がBR⁴-1である化合物、
- 10 好ましくはR²がR²-2であり、R³がR³-2であり、BR⁴がBR⁴-2である化合物、
- さらに好ましくはR²がR²-3であり、R³がR³-3であり、BR⁴がBR⁴-3である化合物、
- 好ましくはR²がR²-4であり、R³がR³-3であり、BR⁴がBR⁴-4
- 15 である化合物、
- 好ましくはR²がR²-5であり、R³がR³-3であり、BR⁴がBR⁴-4である化合物、
- 好ましくはR²がR²-6であり、R³がR³-3であり、BR⁴がBR⁴-4である化合物、
- 20 好ましくはR²がR²-7であり、R³がR³-3であり、BR⁴がBR⁴-4である化合物、
- 最も好ましくはR²がR²-7であり、R³がR³-3であり、BR⁴がBR⁴-5である化合物、
- 19) AおよびR¹、R²、R³並びにBおよびR⁴の組み合わせが以下の組み合わせのいずれかである化合物
- 25 (AR¹-1、R²-1、R³-2、BR⁴-2)、(AR¹-1、R²-1、R³-3、BR⁴-3)、

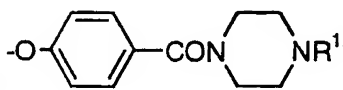
Patent provided by Sughrue Mion, PLLC - <http://www.sughrue.com>

- $-1, BR^4-3), (AR^1-1, R^2-6, R^3-1, BR^4-4), (AR$
 $1-1, R^2-6, R^3-1, BR^4-5), (AR^1-1, R^2-6, R^3-2,$
 $BR^4-2), (AR^1-1, R^2-6, R^3-2, BR^4-3), (AR^1-1,$
 $R^2-6, R^3-2, BR^4-4), (AR^1-1, R^2-6, R^3-2, BR^4-$
5 $5), (AR^1-1, R^2-6, R^3-3, BR^4-2), (AR^1-1, R^2-$
 $6, R^3-3, BR^4-3), (AR^1-1, R^2-6, R^3-3, BR^4-4),$
 $(AR^1-1, R^2-6, R^3-3, BR^4-5),$
 $(AR^1-2, R^2-1, R^3-1, BR^4-2), (AR^1-2, R^2-1, R^3$
 $-2, BR^4-1),$
10 $(AR^1-2, R^2-2, R^3-1, BR^4-1), (AR^1-2, R^2-2, R^3$
 $-3, BR^4-3),$
 $(AR^1-2, R^2-3, R^3-2, BR^4-3), (AR^1-2, R^2-3, R^3$
 $-3, BR^4-2),$
 $(AR^1-2, R^2-4, R^3-2, BR^4-5),$
15 $(AR^1-2, R^2-6, R^3-3, BR^4-3),$
 $(AR^1-2, R^2-7, R^3-3, BR^4-3),$
 $(AR^1-3, R^2-2, R^3-1, BR^4-2), (AR^1-3, R^2-2, R^3$
 $-1, BR^4-3), (AR^1-3, R^2-2, R^3-1, BR^4-4), (AR$
 $1-3, R^2-2, R^3-1, BR^4-5), (AR^1-3, R^2-2, R^3-2,$
20 $BR^4-2), (AR^1-3, R^2-2, R^3-2, BR^4-3), (AR^1-3,$
 $R^2-2, R^3-2, BR^4-4), (AR^1-3, R^2-2, R^3-2, BR^4-$
 $5), (AR^1-3, R^2-2, R^3-3, BR^4-2), (AR^1-3, R^2-$
 $2, R^3-3, BR^4-3), (AR^1-3, R^2-2, R^3-3, BR^4-4),$
 $(AR^1-3, R^2-2, R^3-3, BR^4-5),$
25 $(AR^1-3, R^2-3, R^3-1, BR^4-2), (AR^1-3, R^2-3, R^3$
 $-1, BR^4-3), (AR^1-3, R^2-3, R^3-1, BR^4-4), (AR$
 $1-3, R^2-3, R^3-1, BR^4-5), (AR^1-3, R^2-3, R^3-2,$

$BR^4-2)$ 、 $(AR^1-3, R^2-3, R^3-2, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-3,$
 $R^2-3, R^3-2, BR^4-4)$ 、 $(AR^1-3, R^2-3, R^3-2, BR^4-$
 $5)$ 、 $(AR^1-3, R^2-3, R^3-3, BR^4-2)$ 、 $(AR^1-3, R^2-$
 $3, R^3-3, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-3, R^2-3, R^3-3, BR^4-4)$ 、
5 $(AR^1-3, R^2-3, R^3-3, BR^4-5)$ 、
 $(AR^1-3, R^2-4, R^3-1, BR^4-2)$ 、 $(AR^1-3, R^2-4, R^3$
 $-1, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-3, R^2-4, R^3-1, BR^4-4)$ 、 $(AR$
 $1-3, R^2-4, R^3-1, BR^4-5)$ 、 $(AR^1-3, R^2-4, R^3-2,$
 $BR^4-2)$ 、 $(AR^1-3, R^2-4, R^3-2, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-3,$
10 $R^2-4, R^3-2, BR^4-4)$ 、 $(AR^1-3, R^2-4, R^3-2, BR^4-$
 $5)$ 、 $(AR^1-3, R^2-4, R^3-3, BR^4-2)$ 、 $(AR^1-3, R^2-$
 $4, R^3-3, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-3, R^2-4, R^3-3, BR^4-4)$ 、
 $(AR^1-3, R^2-4, R^3-3, BR^4-5)$ 、
 $(AR^1-3, R^2-5, R^3-3, BR^4-3)$ 、
15 $(AR^1-3, R^2-6, R^3-1, BR^4-2)$ 、 $(AR^1-3, R^2-6, R^3$
 $-1, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-3, R^2-6, R^3-1, BR^4-4)$ 、 $(AR$
 $1-3, R^2-6, R^3-1, BR^4-5)$ 、 $(AR^1-3, R^2-6, R^3-2,$
 $BR^4-2)$ 、 $(AR^1-3, R^2-6, R^3-2, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-3,$
 $R^2-6, R^3-2, BR^4-4)$ 、 $(AR^1-3, R^2-6, R^3-2, BR^4-$
20 $5)$ 、 $(AR^1-3, R^2-6, R^3-3, BR^4-2)$ 、 $(AR^1-3, R^2-$
 $6, R^3-3, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-3, R^2-6, R^3-3, BR^4-4)$ 、
 $(AR^1-3, R^2-6, R^3-3, BR^4-5)$ 、
 $(AR^1-3, R^2-7, R^3-3, BR^4-6)$ 、
 $(AR^1-4, R^2-7, R^3-3, BR^4-1)$ 、 $(AR^1-4, R^2-7, R^3$
25 $-3, BR^4-3)$ 、
 $(AR^1-5, R^2-2, R^3-1, BR^4-2)$ 、 $(AR^1-5, R^2-2, R^3$
 $-1, BR^4-3)$ 、 $(AR^1-5, R^2-2, R^3-1, BR^4-4)$ 、 $(AR$

$1-5, R^2-2, R^3-1, BR^4-5), (AR^1-5, R^2-2, R^3-2,$
 $BR^4-2), (AR^1-5, R^2-2, R^3-2, BR^4-3), (AR^1-5,$
 $R^2-2, R^3-2, BR^4-4), (AR^1-5, R^2-2, R^3-2, BR^4-$
 $5), (AR^1-5, R^2-2, R^3-3, BR^4-2), (AR^1-5, R^2-$
5 $2, R^3-3, BR^4-3), (AR^1-5, R^2-2, R^3-3, BR^4-4),$
 $(AR^1-5, R^2-2, R^3-3, BR^4-5),$
 $(AR^1-5, R^2-3, R^3-1, BR^4-2), (AR^1-5, R^2-3, R^3$
 $-1, BR^4-3), (AR^1-5, R^2-3, R^3-1, BR^4-4), (AR$
 $1-5, R^2-3, R^3-1, BR^4-5), (AR^1-5, R^2-3, R^3-2,$
10 $BR^4-2), (AR^1-5, R^2-3, R^3-2, BR^4-3), (AR^1-5,$
 $R^2-3, R^3-2, BR^4-4), (AR^1-5, R^2-3, R^3-2, BR^4-$
 $5), (AR^1-5, R^2-3, R^3-3, BR^4-2), (AR^1-5, R^2-$
 $3, R^3-3, BR^4-3), (AR^1-5, R^2-3, R^3-3, BR^4-4),$
 $(AR^1-5, R^2-3, R^3-3, BR^4-5),$
15 $(AR^1-5, R^2-4, R^3-1, BR^4-2), (AR^1-5, R^2-4, R^3$
 $-1, BR^4-3), (AR^1-5, R^2-4, R^3-1, BR^4-4), (AR$
 $1-5, R^2-4, R^3-1, BR^4-5), (AR^1-5, R^2-4, R^3-2,$
 $BR^4-2), (AR^1-5, R^2-4, R^3-2, BR^4-3), (AR^1-5,$
 $R^2-4, R^3-2, BR^4-4), (AR^1-5, R^2-4, R^3-2, BR^4-$
20 $5), (AR^1-5, R^2-4, R^3-3, BR^4-2), (AR^1-5, R^2-$
 $4, R^3-3, BR^4-3), (AR^1-5, R^2-4, R^3-3, BR^4-4),$
 $(AR^1-5, R^2-4, R^3-3, BR^4-5),$
 $(AR^1-5, R^2-6, R^3-1, BR^4-2), (AR^1-5, R^2-6, R^3$
 $-1, BR^4-3), (AR^1-5, R^2-6, R^3-1, BR^4-4), (AR$
25 $1-5, R^2-6, R^3-1, BR^4-5), (AR^1-5, R^2-6, R^3-2,$
 $BR^4-2), (AR^1-5, R^2-6, R^3-2, BR^4-3), (AR^1-5,$
 $R^2-6, R^3-2, BR^4-4), (AR^1-5, R^2-6, R^3-2, BR^4-$

- 5)、(AR¹-5、R²-6、R³-3、BR⁴-2)、(AR¹-5、R²-6、R³-3、BR⁴-3)、(AR¹-5、R²-6、R³-3、BR⁴-4)、(AR¹-5、R²-6、R³-3、BR⁴-5)、(AR¹-5、R²-6、R³-3、BR⁴-6)、
- 5 (AR¹-5、R²-7、R³-3、BR⁴-1)、(AR¹-5、R²-7、R³-3、BR⁴-3)、(AR¹-5、R²-7、R³-3、BR⁴-6)、(AR¹-6、R²-1、R³-1、BR⁴-3)、(AR¹-6、R²-1、R³-3、BR⁴-1)、
- (AR¹-6、R²-2、R³-2、BR⁴-3)、(AR¹-6、R²-2、R³-3、BR⁴-2)、
- 10 (AR¹-6、R²-3、R³-1、BR⁴-1)、(AR¹-6、R²-3、R³-2、BR⁴-2)、
- (AR¹-6、R²-4、R³-3、BR⁴-5)、
- (AR¹-6、R²-6、R³-3、BR⁴-6)
- 15 (AR¹-6、R²-7、R³-3、BR⁴-1)、(AR¹-6、R²-7、R³-3、BR⁴-2)、(AR¹-6、R²-7、R³-3、BR⁴-3)、(AR¹-6、R²-7、R³-3、BR⁴-4)、(AR¹-6、R²-7、R³-3、BR⁴-5) および (AR¹-6、R²-7、R³-3、BR⁴-6)、20) A-R¹が-CONHCHR⁵Phであり、R²がベンジルであり、R³が炭素数

- 20 1~3のアルキルであり、B-R⁴が  であり、R⁵およびR¹²は各々独立して炭素数1~3のアルキルである化合物、

21) 3位、4位の炭素が不斉炭素原子であり、その立体配置が3位がβ配置である化合物、さらに好ましくは3位および4位がともにβ配置である化合物。

- 本発明に係る化合物(I)は、Org. Synth. 1986、65、135
- 25 記載の方法により、ビニルアセテートよりアゼチジン-2-オン骨格を有する化合物を得、常法により目的とする置換基を導入することにより得ることができる。

例えば、上記式 (I) において A が $-CO-$ である化合物を得る場合、まず A- R^1 が水素であるアセチジン-2-オン化合物を合成し、目的とする置換基 R^1 を有する酸無水物またはハロゲン化物等と反応させればよい。この際、溶媒としてはジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンまたはジオキサン等を用い、ピリジン、DMAP、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基または水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウムもしくはリチウムビス(トリメチルシリル)アミド等の塩基の存在下で $-60^{\circ}C \sim$ 加熱下、好ましくは $-50^{\circ}C \sim 50^{\circ}C$ で数分～数時間、好ましくは 1～3 時間程度反応させる。A が $-COO-$ である化合物を得る場合、まず A- R^1 が水素である化合物と $Hal-COOR^1$ を塩基(炭酸カリウム、水素化ナトリウム、LiHMDs、LDA 等)存在下で反応させればよい。溶媒としてジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンまたはジオキサン等を用い、 $-60^{\circ}C \sim$ 室温で数分～数時間反応させれば目的化合物が得られる。

A が $-COCO-$ である化合物は、A- R^1 が水素である化合物と置換基 R^1 を有するジケトンハロゲン化合物を反応させることにより得られる。溶媒としてジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンまたはジオキサン等を用い、 $-60^{\circ}C \sim$ 室温で数分～数時間反応させればよい。また、A が $-CONH-$ である化合物を得る場合、A- R^1 が水素であるアセチジン-2-オン化合物と目的とする置換基 R^1 を有するイソシアナート化合物を反応させる。溶媒としては塩化メチレン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランまたはジオキサン等を用い、DBU、ピリジン、DMAP、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基または水素化ナトリウム、水素化リチウムもしくは水素化カリウム等の塩基の存在下、氷冷下～加熱下、好ましくは $5^{\circ}C \sim 25^{\circ}C$ で数分～数時間、好ましくは 5～16 時間程度反応させればよい。

A が $-CONH-$ である化合物を得る場合、まず R^1COOH とアジド化合物(ジフェニルホスホルアジデート、アジ化ナトリウム等)を反応させ、アシルア

ジドを経てイソシアナート化合物を得る。これにさらに $A-R^1$ が水素であるアゼチジン-2-オン化合物を反応させる (Curtius 転移)。この反応においては溶媒として塩化メチレン、アセトニトリル、トルエン、*t*-ブチルアルコール、ベンジルアルコール、テトラヒドロフランまたはジオキサン等を用い、ピ
5 リジン、DBU、DMAP、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基または水素化ナトリウム、水素化リチウムもしくは水素化カリウム等の塩基の存在下、氷冷下～加熱下、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ で数分～数時間、好ましくは 1～16 時間程度反応させればよい。

A が $-SO_2-$ である化合物を得る場合、 $A-R^1$ が水素であるアゼチジン-
10 2-オン化合物と目的とする置換基 R^1 を有するスルホニルハライド化合物を反応させればよい。溶媒としてジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、トルエン、テトラヒドロフランまたはジオキサン等を用い、ピリジン、DMAP、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基または水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウム、リチウムビス(トリメチルシリル)ア
15 ミド等の塩基の存在下、 $-80^{\circ}\text{C} \sim$ 加熱下、好ましくは $-60^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ で数分～数時間、好ましくは 2 時間程度反応させれば目的化合物が得られる。

また、J. Organomet. Chem., 164 (1979) 123-134 記載の方法に基づき、スルホニルイソシアナートとシリルエノールエーテルを反応させ、同様の化合物を合成することもできる。

BR⁴ が $-S-$ または $-O-$ である化合物を得る場合、例えば上述の Org.
20 Synth. 1986、65、135 記載の方法により BR⁴ がアシルオキシである化合物を得、目的とする置換基 R^4 を有するメルカプト体またはヒドロキシ体と反応させる。この際、溶媒としてはアセトン、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランまたはジオキサン等を用い、ピリジン、
25 DMAP、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基または水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウムもしくは水酸化ナトリウム等の塩基の存在下、氷冷下～加熱下、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ で数分～数

時間、好ましくは3時間程度反応させればよい。

- Bが $-SO_2-$ または $-SO-$ である化合物は、例えば上記の方法で得たBが $-S-$ である化合物を酸化することにより得られる。この反応においては溶媒として塩化メチレンまたはテトラヒドロフラン等を用い、酸化剤としてm-クロロ過安息香酸、過酢酸、過安息香酸、過酸化水素、過トリフルオロ酢酸、過よう素酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム、過マンガン酸カリウム等を用いて氷冷下～加熱下、好ましくは $0^{\circ}C \sim 50^{\circ}C$ で数分～数時間、好ましくは3時間程度反応させればよい。

- BR⁴が水素である化合物は、例えば上記の方法または常法により得られる、
- 10 R⁴がフェニルチオである化合物を還元することにより得られる。溶媒としてベンゼンまたはトルエン等を、還元剤としてトリブチルスズ等を用い、氷冷下～加熱下、好ましくは $0^{\circ}C \sim 150^{\circ}C$ で数分～数時間、好ましくは1時間程度反応させればよい。この際AIBNまたはジベンゾイルパーオキシド等のフリーラジカル遊離剤存在下で反応させれば好適に目的化合物が得られる。

- 15 R²、R³が水素以外の基である化合物を得る場合、例えばR²およびR³が同時水素であるアゼチジン-2-オン化合物と、目的とする置換基R²またはR³を有するハロゲン化合物を反応させる。溶媒としてはテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル等を用い、 $-80^{\circ}C \sim$ 室温、好ましくは $-60^{\circ}C \sim 0^{\circ}C$ で数分～数時間、好ましくは2時間程度反応させればよい。

- 20 このようにして得られた化合物の各置換基はさらに常法により適宜変換してもよい。

- 尚、反応を実施する際に支障となる置換基を有する化合物については、その基をあらかじめ適当な保護基で保護しておき、適当な段階で通常の方法により脱離させればよい。例えばアミノ保護基としては、低級アルコキシカルボニル（
25 ブチルオキシカルボニル等）、低級アルケニルオキシカルボニル（ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル等）、アラルキルオキシカルボニル（ベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、o-ニトロベ

ンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、フェニルオキシカルボニル等)、トリ低級アルキルシリル(トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル)、アシル(アセチル、ハロゲン化アセチル、ピバロイル、ベンゾイル、トルオイル等)、低級アルキルスルホニル(メタンスルホニル、トリフルオロエタンスルホニル、トルエンスルホニル、4-t-ブチルベンゼンスルホニル等)等が好適に用いられる。

こうして得られた本発明に係る化合物は常法によりプロドラッグ化することも可能である。プロドラッグとは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明に係る化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明に係る化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばDesign of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。

本発明に係る化合物がカルボキシを有する場合は、もとなる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、またはもとなる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステル、n-ブチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、N, N-ジエチルグリコールアミドエステル等が挙げられる。

本発明に係る化合物がヒドロキシを有する場合は、例えばヒドロキシを有する化合物と適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させることに製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては、 $-OCOC_2H_5$ 、 $-OCO(t-Bu)$ 、 $-OCOC_{15}H_{31}$ 、 $-OCO(m-COONa-Ph)$ 、 $-OCOC_6H_4CH_2COONa$ 、 $-OCOCH(NH_2)CH_3$ 、 $-OCOCH_2N(C$

H₃)₂等が挙げられる。

本発明化合物がアミノを有する場合は、アミノを有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOOCH}_2\text{OCOCH}_3$ 等が挙げられる。

本発明のキマーゼ阻害剤は強いキマーゼ阻害活性に加え、高い経口吸収性と血中安定性を有しており、アンジオテンシンIIまたはキマーゼに起因する全ての疾患に有効である。さらにサイトカイン産生抑制剤としても効果を有するため、炎症性疾患、アレルギー性疾患または循環器系疾患等に対して優れた予防および/または治療効果を示す。対象疾患の具体例としては、手術後の各種臓器癒着、血管移植後の狭窄、移植組織の機能異常や不全、移植臓器およびその周辺組織の異常増殖や過形成、ケロイドおよび瘢痕形成、心筋梗塞後の心不全や心筋症等の繊維化を伴う慢性炎症性疾患、嚢胞性繊維症、間質性繊維症、リウマチ、喘息、アトピー性皮膚炎、非アトピー性皮膚炎、関節炎、乾癬、肝炎、肝硬変、炎症性眼疾患（結膜炎等）、強皮症、腎炎、大腸炎、クローン病、敗血症ショック、心筋梗塞、心不全、心肥大、心筋症、鬱血性心疾患、高血圧、PTCA（経皮的冠状動脈形成術）術後の血管内膜肥厚、末梢循環障害、血管炎、動脈硬化、血管再狭窄、糖尿病性または非糖尿病性腎障害、脳卒中およびアルツハイマー症等が挙げられる。また免疫抑制剤としての使用も可能である。

また、本発明のキマーゼ阻害剤は強いキマーゼ阻害活性を有する一方でキマーゼと同じセリンプロテアーゼであるエラスターゼ、トリプシン、トロンビン、プラスミン等に対しては阻害活性を有しないか非常に弱いものであり、高いキマーゼ選択性を有する。従って、キマーゼの生理学的意義を研究する上で有用な試薬ともなり得る。

本発明に係る化合物をキマーゼ阻害剤および/またはサイトカイン産生抑制剤として投与する場合、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができ

る。経口投与は常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、丸剤、液剤、シ
ロップ剤、バツカル剤または舌下剤等の通常用いられる剤型に調製して投与すれ
ばよい。非経口投与は、例えば筋肉内投与、静脈内投与等の注射剤、坐剤、経皮
吸収剤、吸入剤、点眼剤等、通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与するこ
5 とができる。特に本発明に係る化合物は良好な経口吸収性を有し、経口投与製剤
として好適に用いられる。

本発明に係る化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩
壊剤、滑沢剤、希釈剤等の各種医薬用添加剤とを必要に応じて混合し医薬製剤と
することができる。注射剤の場合には適当な担体と共に滅菌処理を行なって製剤
10 とすればよい。

具体的には、賦形剤としては乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウ
ムもしくは結晶セルロース等、結合剤としてはメチルセルロース、カルボキシメ
チルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンもしくはポリビニル
ピロリドン等、崩壊剤としてはカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチル
15 セルロースナトリウム、デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末もしくは
ラウリル硫酸ナトリウム等、滑沢剤としてはタルク、ステアリン酸マグネシウム
もしくはマクロゴール等が挙げられる。坐剤の基剤としてはカカオ脂、マクロゴ
ールもしくはメチルセルロース等を用いることができる。また、液剤もしくは乳
濁性、懸濁性の注射剤として調製する場合には通常使用されている溶解補助剤、
20 懸濁化剤、乳化剤、安定化剤、保存剤、等張剤等を適宜添加しても良く、経口投
与の場合には矯味剤、芳香剤等を加えても良い。

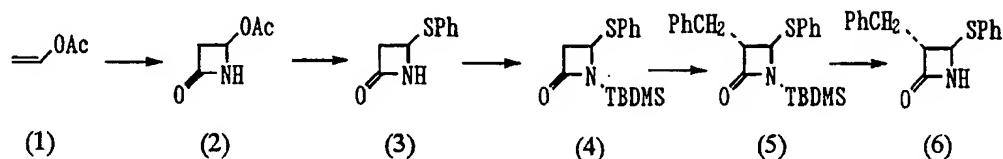
本発明キマーゼ阻害剤および／またはサイトカイン産生抑制剤の投与量は、患
者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが
望ましいが、成人に経口投与する場合、通常 $0.05 \sim 100 \text{ mg/kg/day}$
25 あり、好ましくは $0.1 \sim 10 \text{ mg/kg/day}$ の範囲内である。非経口投与の場
合には投与経路により大きく異なるが、通常 $0.005 \sim 10 \text{ mg/kg/day}$
あり、好ましくは $0.01 \sim 1 \text{ mg/kg/day}$ の範囲内である。これを1日1回

～数回に分けて投与すれば良い。

以下に実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

5 実施例

参考例 化合物(6)



(第1工程) 4-Acetoxy-azetidine-2-one(2)

Org. Synth. 1986. 65. 135. Submitted by S.J.Mickel and modified by Chi-Nung Hsiao and M.J.Miller の方法で合成した。

(第2工程) 4-Phenylthio-azetidine-2-one(3)

チオフェノール 20.7ml(1.3eq)のアセトン(40ml)溶液に、5～10℃にて N-NaOH 185ml(1.2eq)を滴下して、同温度にて 10 分間攪拌した。そこに、化合物(2) 20g(155 mmol)のアセトン(80ml)溶液を同温度にて滴下して、10～15℃にて 3 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎこみ酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣(3) 31g を得た。

NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 2.85-2.94(m, 1H), 3.22-3.45(m, 1H), 4.99-5.03(m, 1H), 6.31(br, 1H), 7.34-7.60(m, 5H)

(第3工程) 4-Phenylthio-N-(t-butyldimethylsilyl)-azetidine-2-one(4)

化合物(3)31g(155 mmol)の塩化メチレン(200ml)溶液に t-ブチルジメチルシリルクロライド 29.2g(1.25eq)とトリエチルアミン 27ml(1.25eq)を 5℃にて加え、同温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を稀塩化アンモニウム水溶液に注ぎ込み塩化メチレンで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 50g を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト (n-ヘキサン：酢酸エチル) に付し油状物質(4) 37.9g (83% from(2))を得た。

NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 0.02(s, 6H), 0.70(s, 9H), 2.70, 2.77 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 3.15, 3.23 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 4.59-4.63(m, 1H), 7.01-7.18(m, 5H)

(第4工程) 3-Benzyl-4-phenylthio-N-(t-butyldimethylsilyl)-azetidine-2-one(5)

- 5 化合物(4) 16.4g(56mmol)のテトラヒドロフラン(164ml)溶液にベンジルブロマイド 10ml(1.5eq)を加え、 -76°C にて 2M LDA 42ml(1.5eq)を 10 分間で滴下した。同温度にて 10 分間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 27gを得た。得られた残渣を、シリカゲルクロマト (n -ヘキサン:酢酸エチル)に付し油状物質(5)
- 10 12.3g(59%)を得た。

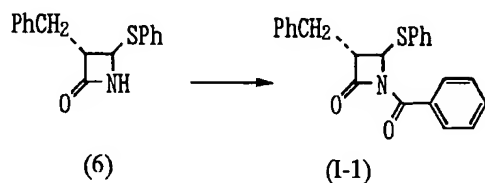
NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 0.22(s, 6H), 0.69(s, 9H), 2.78(d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.31, 3.44 (d, $J=2.3, 6.4\text{Hz}$, 1H), 4.37(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.90-7.15(m, 10H)

IR: ν ; CHCl_3 ; 1742 cm^{-1}

(第5工程) 3-Benzyl-4-phenylthio-azetidine-2-one(6)

- 15 化合物(5) 11.5g (31mmol)のテトラヒドロフラン(77ml)溶液に酢酸 2.12ml(1.2eq), 1M $n\text{-Bu}_4\text{NF}/\text{THF}$ 77ml(1.2eq)を加え、 25°C にて 30 分間で攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して結晶性残渣 9.78gを得た。次いで n -ヘキサン:酢酸エチルより再結晶して化合物(6) 7.22g(87%; mp. $119\text{-}120^\circ\text{C}$)を得た。
- 20 NMR: ^1H , CDCl_3 (δ) 2.90-3.20(m, 2H), 3.35-3.40(m, 1H), 4.68(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.20 (br, 1H), 7.20-7.50(m, 10H)
- IR: ν ; CHCl_3 ; 3400, 1766 cm^{-1}

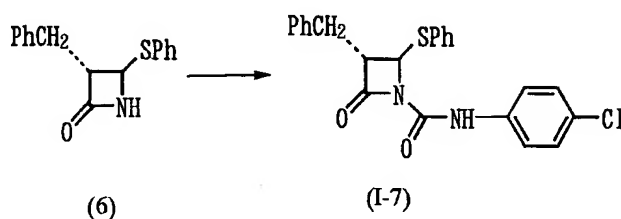
実施例 1 化合物 (I-1)



- 25 化合物(6) 454mg (1.65mmol)のジメチルホルムアミド(5.0ml)溶液にベンジル

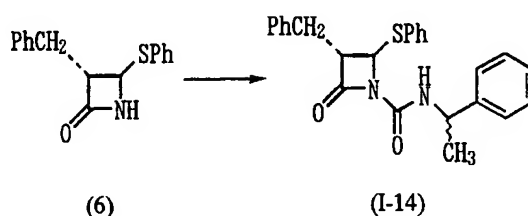
クロライド 0.23ml(1.2eq)を加え、5℃にて 60% NaH 80mg(1.2eq)を加え、同温度にて 3 時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 0.85g を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル)に付し油状物質 (I-1) 314mg (58%)を得た。

実施例 2 (I-7)



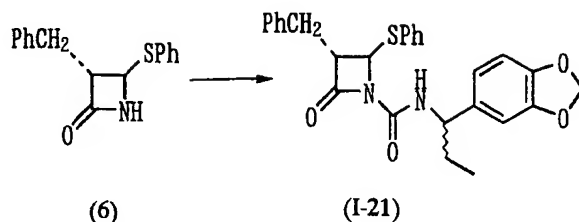
化合物(6)350mg(1.30mmol)の塩化メチレン(4.0ml)溶液に p-クロロフェニルイソシアネート 441mg(2.0eq)、トリエチルアミン 0.36ml(2.0eq)、DMAP 触媒量を加え、25℃にて 16 時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 0.85g を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル)に付し結晶性物質 (I-7) 150mg(26%)を得た。

実施例 3 (I-14)



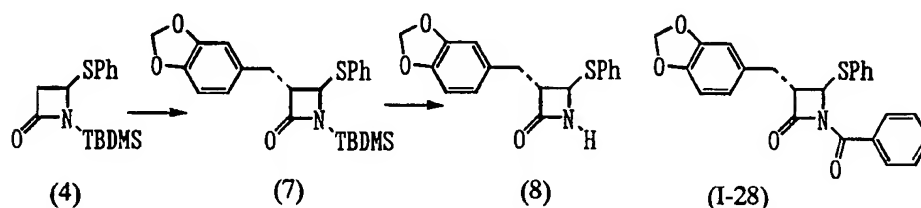
化合物(6)350mg(1.30mmol)の塩化メチレン(4.0ml)溶液に 1-フェニルエチルイソシアネートを 0.38ml(2.0eq)、トリエチルアミン 0.36ml(2.0eq)、DMAP 触媒量を加え、25℃にて 16 時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 0.80g を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し油状物質 (I-14) 520mg(96%)を得た。

実施例 4 (I-21)



- 2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 酪酸 0.52g(2.5eq)の塩化メチレン(5.0ml)溶液にジフェニルホスホラジレート 0.54ml(2.5eq), Triethylamine 0.35ml(2.5eq)を 25℃にて加え、2時間攪拌した。そこに化合物(6) 269mg(1.0mmol)、トリエチルアミン 0.35ml(2.5eq)、DMAP 触媒量を加え、45℃にて 4時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 0.80gを得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し油状物質 (I-21) 440mg(96%)を得た。

実施例 5 (I-28)



- (第1工程) 3-(3,4-Methylenedioxy benzyl)-4-phenylthio-N-(t-butyldimethylsilyl)-azetidine-2-one(7)
- 化合物(4) 2.94g(10mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に 3, 4-メチレンジオキシベンジルブロミド 2.8g(1.3eq)を加え、-76℃にて 2M LDA 8.8ml(1.76eq)を 10分間で滴下した。同温度にて 2時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 5.5gを得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル)に付し油状物質(7)1.42g (33%)を得た。

NMR: ^1H . CDCl_3 (δ), 0.23(m, 6H), 0.91(m, 9H), 2.85-3.00(m, 2H), 3.42-3.50(m, 1H),

4.57(d, J=2.2 Hz, 1H), 5.95(m, 2H), 6.50-7.50(m, 8H)

(第2工程) 3-(3,4-Methylenedioxy benzyl)-4-phenylthio-azetidine-2-one(8)

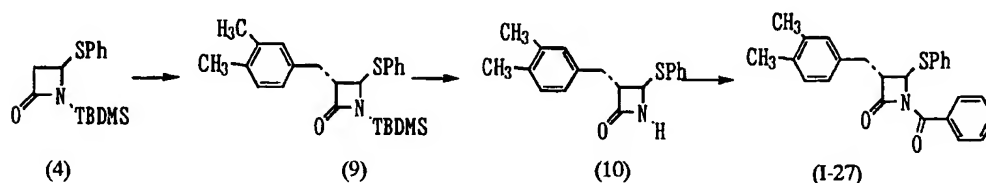
化合物(7) 1.32g (3.09mmol)のテトラヒドロフラン(7ml)溶液に酢酸 0.22ml (1.2eq), 1M n-Bu₄NF/THF 3.7ml(1.2eq)を加え、25℃にて45分間で攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 0.85gを得た。得られた残渣を、シリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル)に付し結晶性物質(8) 488mg(50%)を得た。

NMR:H¹, CDCl₃(δ), 2.85-3.10(m, 2H), 3.28-3.38(m, 1H), 4.67(d, J=2.2Hz, 1H), 5.94(m, 2H), 6.10(br, 1H), 6.70-7.40(m, 8H)

10 (第3工程) (I-28)

化合物(8) 407mg(1.3mmol)のジメチルホルムアミド(4.0ml)溶液にベンジルクロライド 0.18ml(1.3eq)を加え、5℃にて60% NaH 75mg(1.4eq)を加えた。同温度にて2時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 0.60gを得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル)に付し油状物質(I-28) 270mg (49.7%)を得た。

実施例 6 (I-27)



(第1工程) 3-(2,3-Dimethyl benzyl)-4-phenylthio-N-(t-butyldimethylsilyl)-azetidine-2-one(9)

化合物(4) 2.94g(10mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に2,3-ジメチル-2,3-Dimethyl-benzyl iodide 4.57g(1.3eq)を加え、-76℃にて2M LDA 7.5ml (1.50eq)を10分間で滴下した。同温度にて0.5時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 7.8gを得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エ

チル)に付し油状物質(9)4.06g(99%)を得た。

(第2工程) 3-(3,4-Dimethyl-benzyl)-4-phenylthio-azetidine-2-one(10)

化合物(9) 3.71g(9.0mmol)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液に酢酸

0.62ml(1.2eq), 1M n-Bu₄NF/THF 10.8ml(1.2eq)を加え、25℃にて30分間で攪拌

5 した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣3.30gを得た。シリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル)に付し結晶性物質(10)1.99gを得た。次いで、n-ヘキサン:酢酸エチルより再結晶して化合物(10)1.07g(63%)を得た。又、クロマトより副生物として
10 3,3-Bis-(3,4-dimethyl-benzyl)-4-phenylthio-azetidine-2-one(11) 0.40g (10.7%)を得た。

化合物(10)NMR:H¹, CDCl₃ (δ), 2.23-2.28(m, 6H), 2.90-3.25(m, 2H), 3.30-3.42(m, 1H), 4.67(d, J=2.2Hz, 1H), 6.20(br, 1H), 6.97-7.35(m, 8H)

化合物(11) NMR:H¹, CDCl₃ (δ), 2.15-2.30(m, 12H), 2.60-3.50(m, 4H), 4.84, 4.90 (s, 1H), 5.89(s, 1H), 6.82-7.40(m, 11H)

15 (第3工程) (I-27)

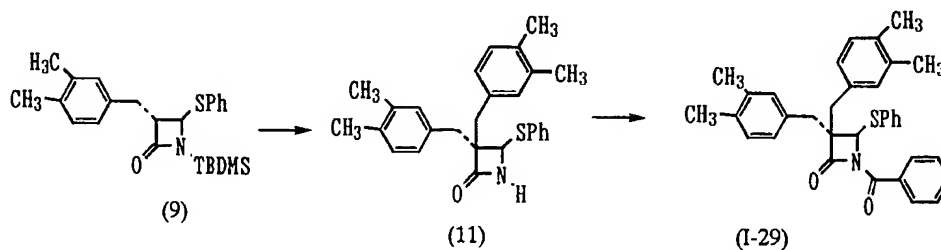
化合物(10) 446mg(1.5mmol)のジメチルホルムアミド(4.0ml)溶液に

Benzoylchloride 0.21ml(1.3eq)を加え、5℃にて60% NaH 81mg(1.4eq)を加えた。

同温度にて1.5時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣0.65gを得た。得ら

20 れた残渣をシリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル)に付し結晶性物質(I-27) 350mg (58.1%)を得た。

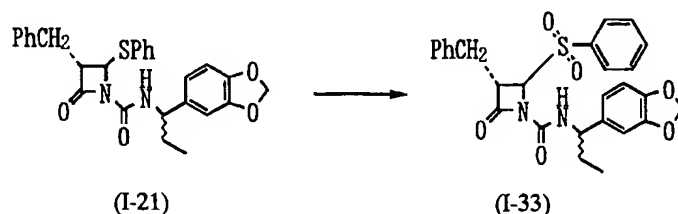
実施例7 (I-29)



実施例6第2工程で得た化合物(11) 350mg(0.84mmol)のジメチルホルムアミ

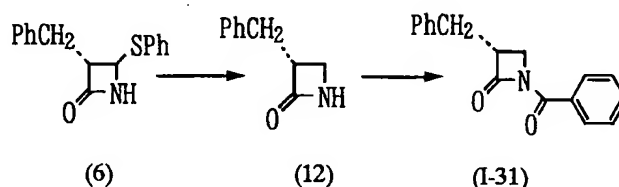
ド(3.5ml)溶液に Benzoylchloride 0.12ml(1.2eq)を加え、5℃にて 60% NaH
49mg(1.4eq)を加えた。同温度にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ
込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残
渣 0.45g を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル)に
5 付し結晶性物質 (I-29) 240mg(55%)を得た。

実施例 8 (I-33)



化合物 (I-21) 0.30g(0.65mmol)の塩化メチレン(5.0ml)溶液に m-
Chloroperbenzoic acid 310mg(2.0eq)を 5℃にて加え、同温度で 2 時間、25℃にて
10 1 時間攪拌した。反応混合物を稀重曹水溶液に注ぎ込み塩化メチレンで抽出した。
有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 0.35g を得た。得られた残
渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し、油状物質 (I-33)
290mg(91%)を得た。

実施例 9 (I-31)



(第 1 工程) 3-Benzyl-azetidine-2-one(12)

化合物(6) 3.77g(14mmol)のベンゼン(15ml)溶液に、nBu₃SnH 7.53ml(2.0eq),
AIBN 0.46g(2eq)を加え、100℃にて 5.5 時間攪拌した。(2 時間おきに AIBN 0.46g
を追加)減圧下溶媒を留去、n-ヘキサンで可溶物を除いた後、残渣をシリカゲル
20 ロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル)に付し結晶性残渣 2.2g を得た。得られた残渣を n-
ヘキサン:酢酸エチルより再結晶して、化合物(12) 2.10g(92%;mp. 86~87℃%)を
得た。

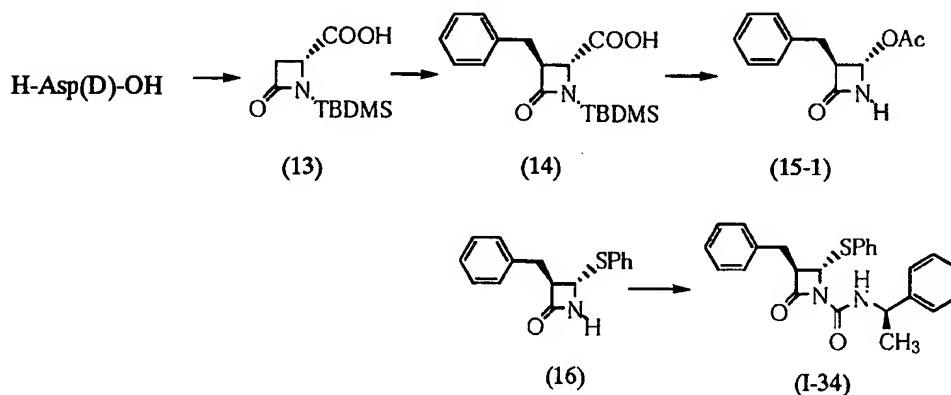
NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 2.88-3.22(m, 3H), 3.38(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 3.50-3.60(m, 1H), 5.85
(br, 1H), 7.40(m, 5H)

IR: ν ; CHCl_3 ; 3420, 1753 cm^{-1}

(第2工程) (I-31)

- 5 化合物(12) 387mg(2.40mmol)のジメチルホルムアミド(4.0ml)溶液に
Benzoylchloride 0.34ml(1.2eq)を加え、5℃にて 60% NaH 0.12g(1.2eq)を加えた。
同温度にて 1.0 時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出
した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 0.65g を得た。シリ
カゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル)に付し油状物質 (I-31) 505mg
10 (83.7%)を得た。

実施例 10 (I-34)



(第1工程) (4R)-Carboxyl-N-(t-butyldimethylsilyl)-azetidine-2-one(13)

- Tetrahedron Vol.46 No.13/14 PP.4733-4748 1990. J. E. Baldwin et al の方法に
15 従い(D)-aspartic acid より合成した。

(第2工程) (3S)-Benzyl-(4R)-carboxyl-N-(t-butyldimethylsilyl)-azetidine-2-one(14)

- 化合物(13)12.84g(56mmol)のテトラヒドロフラン(64ml)溶液に -55~-40℃
にて 2M LDA 58.8ml(2.15eq)を 15 分間で滴下した。同温度にて 20 分間攪拌した。
20 次に、-55~-40℃にて Benzylbromide 14.65ml(2.2eq)を加え、-40~-15℃
にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物を M-NaHSO₄ 水溶液に注ぎ込み酢酸エチルで

抽出した。目的物を重曹水溶液で水層に転溶させ、再度 PH=3.0 にて酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して結晶性残渣(14)17.45g (98%)を得た。

NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 0.21(s, 6H), 0.78(s, 9H), 2.95-3.20(m, 2H), 3.60-3.70(m, 1H),

5 3.77(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.40(m, 5H), 7.80(br, 1H)

(第3工程) (3S)-Benzyl-4-acetoxy-azetidine-2-one(15)

化合物(14)17.25(54mmol)のジメチルホルムアミド(50ml)溶液に酢酸 10ml を加え、25°C にて $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 25.2g(1.0eq)を加え、50~55°C にて 40 分間攪拌した。

次いで、20~25°C にて 1M $n\text{-Bu}_4\text{NF}/\text{THF}$ 43ml(0.8eq)を加え、同温度にて 1 時間

10 攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を稀重曹水溶液洗浄、水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 11.44g を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し油状物質(3S)-

Benzyl-(4S)-acetoxy-azetidine-2-one (15-1) 6.24g (53%)及び、(3S)-Benzyl-(4R)-acetoxy-azetidine-2-one (15-2) 0.65g (6%)、そして混合物 1.07g (9%)を得た。

15 (15-1) NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 2.07(s, 3H), 2.96-3.19(m, 2H), 3.47-3.54(m, 1H), 5.15 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 6.49(br, 1H), 7.20-7.40(m, 5H)

(15-2) NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 2.12(s, 3H), 3.08-3.15(m, 2H), 3.63-3.77(m, 1H), 5.89(d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 6.61(br, 1H), 7.20-7.40(m, 5H)

(第4工程) (3S)-Benzyl-(4S)-phenylthio-azetidine-2-one(16)

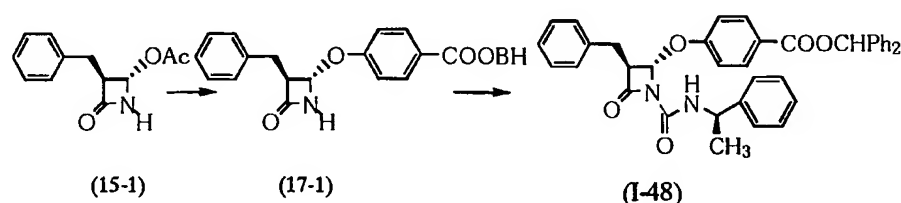
20 Thiophenol 0.61ml(1.3eq)の Acetone(6ml)溶液に、5~10°C にて N-NaOH 5.5ml(1.2eq)を滴下して、同温度にて 10 分間攪拌した。(15-1) 1.0g (4.56mmol)の Acetone(7ml)溶液を同温度にて滴下して、10~15°C にて 3 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎこみ酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して結晶性残渣 1.35g を得た。得られた残渣を n -ヘキサン:酢酸エチルより再結晶して化合物(16) 1.13g(92%)を得た。

NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 2.95-3.19(m, 2H), 3.34-3.45(m, 1H) 4.68(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.14 (br, 1H), 7.18-7.35(m, 10H)

(第5工程) (I-34)

化合物(16)162mg(0.60mmol)の塩化メチレン(2.0ml)溶液に室温下、R-(+)-Phenyl-ethyl-isocyanate 0.17ml(2.0eq)、Triethylamine 0.18ml(2.0eq)、DMAP 触媒量を加え、25℃にて16時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して結晶性残渣0.37gを得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し結晶性物質(I-34)145mg(58%)を得た。

実施例11 (I-48)



10 (第1工程) (3S)-Benzyl-(4S)-(4-benzhydrylcarboxyphenyl)oxyazetidine-2-one(17-1)

Benzhydryl-4-hydroxy benzoate 2.07g(1.3eq)のAcetone(8ml)溶液に、5~10℃にてN-NaOH 6.0ml(1.2eq)を滴下して、同温度にて10分間攪拌した。化合物(15-1) 1.1g(5.0mmol)のacetone(6ml)溶液を同温度にて滴下して、10~15℃にて3時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎこみ酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣2.75gを得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し結晶性物質(17-1)1.87g(80%)を得た。

又、別のフラクションより結晶性物質(3S)-Benzyl-(4R)-(4-

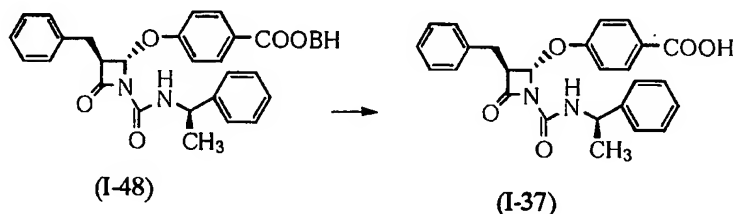
benzhydrylcarboxyphenyl)oxyazetidine-2-one(17-2) 0.14g (6%)を得た。

20 (17-1) NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 3.02-3.28(m, 2H), 3.59-3.66(m, 1H), 5.40(s, 1H), (br, 1H), 7.08(s, 1H), 7.15-7.48(m, 15H) 7.36, 7.96 (ABq, $J=8.0\text{ Hz}$, 4H),
 (17-2) NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 3.19 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 3.73-3.84(m, 1H), 5.75(d, $J=4.2\text{ Hz}$, 1H), 6.70(br, 1H), 6.86, 8.08(ABq, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.09(s, 1H), 7.15-7.48(m, 15H)

(第2工程) (I-48)

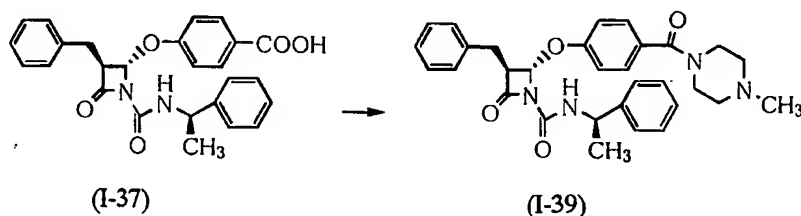
化合物(17-1)1.85g(4.0mmol)の塩化メチレン(18.0ml)溶液に R-(+)-Phenyl-ethyl-isocyanate 1.13ml(2.0eq)、Triethylamine 1.12ml(2.0eq)、DMAP 触媒量を
 5 加え、25℃にて16時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで
 抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して結晶性残渣 3.0g を得た。
 得られた残渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し結晶性物質 (I
 -48) 2.02g(83%)を得た。

実施例 1 2 (I-37)



10 化合物 (I-48) 1.88g(3.08mmol)のアニソール(9.4ml)溶液に 5℃にて
 CF₃COOH 2.43ml(10eq)を加え、同温度にて 3.5 時間攪拌した。反応混合物を稀
 重曹水溶液に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒
 を留去して油状性残渣 10g を得た。n-ヘキサンより結晶化して、結晶性物質 (I
 -37) 1.23g(90%)を得た。

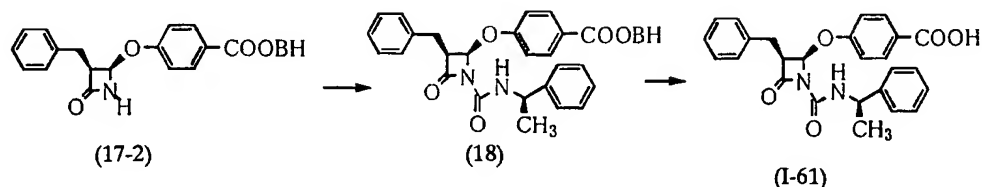
15 実施例 1 3 (I-39)



化合物 (I-37) 120mg (0.27 mmol)の塩化メチレン (1.2ml)溶液に 5℃にて
 1-Methyl-piperazine 36 μl(1.2eq),WSCD 62mg(1.2eq)を加え、25℃にて 5 時間
 攪拌した。反応混合物を稀重曹水溶液に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層
 20 を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状性残渣 143mg を得た。得られた残渣を
 シリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル:メタノール)に付し油状残渣を得た。

次いで n-ヘキサンより結晶化し粉末状物質 (I-39) 130mg (92%)を得た。

実施例 14 (I-61)



(第 1 工程) 化合物(18)

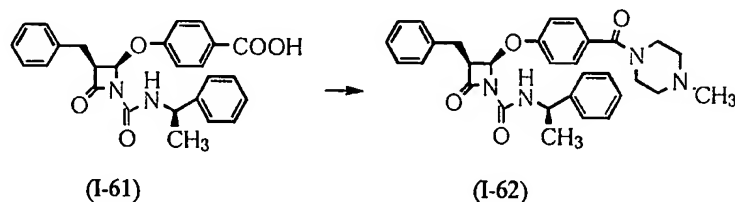
- 5 化合物(17-2)463mg(1.0mmol)の塩化メチレン(4.0ml)溶液に R-(+)-Phenyl-ethyl-isocyanate 0.28ml(2.0eq)、Triethylamine 0.28ml(2.0eq)、DMAP 触媒量を加え、25℃にて 16 時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して結晶性残渣 0.55g を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し結晶性物質(18)
- 10 0.50g (82%)を得た。

NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 1.54(d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H), 3.18-3.24(m, 2H), 3.82-3.94(m, 1H), 4.96-5.12(m, 1H), 6.12(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 6.85(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.08-8.09(m, 25H)

(第 2 工程) (I-61)

- 化合物(18)0.41g(0.67mmol)のアニソール(2.1ml)溶液に 5℃にて CF_3COOH
- 15 0.52ml(10eq)を加え、同温度にて 5 時間攪拌した。反応混合物を稀重曹水溶液に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状性残渣 3g を得た。得られた残渣を n-ヘキサン:エーテルより結晶化して、結晶性物質 (I-61) 270mg(90%)を得た。

実施例 15 (I-62)

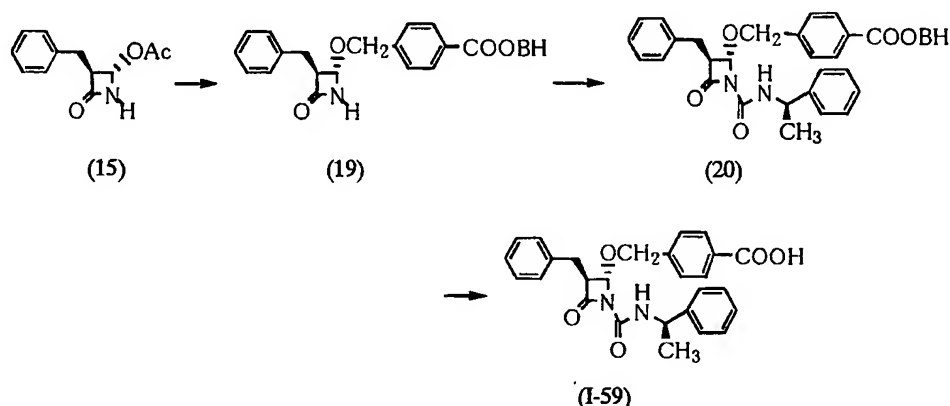


20

化合物 (I-61) 100mg(0.23 mmol)の塩化メチレン(1.2ml)溶液に 5℃にて

1-Methyl-piperazine 30 μ l(1.2eq), WSCD 56mg(1.2eq)を加え、25℃にて 2.5 時間攪拌した。反応混合物を稀重曹水溶液に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状性残渣 120mg を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル:メタノール)に付し油状残渣を得た。次いで n-ヘキサンより結晶化、粉末状物質 (I-62) 111mg (94%)を得た。

実施例 16 (I-59)



(第 1 工程) 化合物(19)

Benzhydryl-4-hydroxy phenylacetate 0.80g (1.0eq)のテトラヒドロフラン (2ml)溶液に、5℃にて 2M t-BuMgCl/Et₂O 1.25ml (1.0eq)を滴下して、同温度にて 15 分間攪拌した。化合物(15)0.55g (2.5 mmol)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液を同温度にて滴下して、20～25℃にて 3 時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎこみ酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 1.40g を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し結晶性物質(19) 0.69g (58%)を得た。

NMR: ¹H, CDCl₃ (δ), 2.79-3.17(m, 2H), 3.37-3.48(m, 1H), 4.39(s, 2H)

4.84(d, J=1.0Hz, 1H), 6.26(br, 1H), 7.11(s, 1H), 7.23-8.10(m, 19H)

(第 2 工程) 化合物(20)

化合物(19) 0.66g (1.38mmol)の塩化メチレン(6.6ml)溶液に R-(+)-Phenyl-ethyl-isocyanate 0.39ml (2.0eq)、Triethylamine 0.39ml(2.0eq), DMAP 触媒量を加え、25℃にて 16 時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで

抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して結晶性残渣 1.0g を得た。
得られた残渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し結晶性物質(20)
0.61g (70%)を得た。

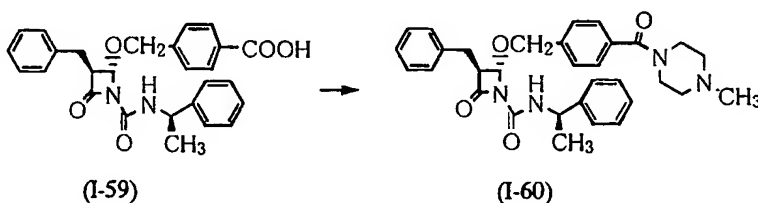
NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 1.55(s, 3H), 2.79-3.16(m, 2H), 3.46-3.54(m, 1H), 4.81, 4.96

5 (ABq, $J=14\text{Hz}$, 2H), 4.93-5.10(m, 1H) 5.12(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 6.93(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H),
7.05-8.10(m, 25H)

(第3工程) (I-59)

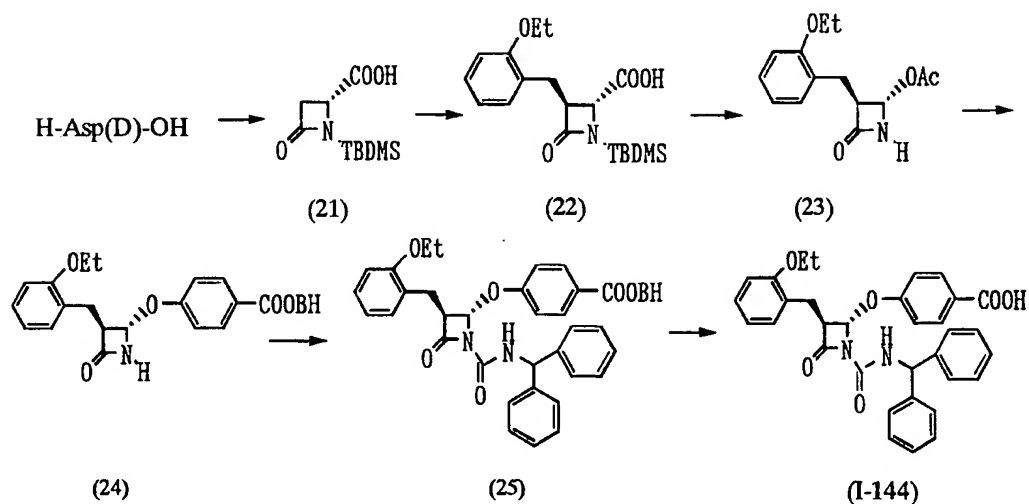
化合物(20) 0.55g (0.88mmol)のアニソール(2.0ml), 塩化メチレン(2.8ml)溶液に
5°Cにて CF_3COOH 0.68ml(10eq)を加え、同温度にて 4.5 時間攪拌した。反応混
10 合物を稀重曹水溶液に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、溶
媒を留去して油状性残渣 3g を得た。得られた残渣を *n*-ヘキサン:イソプロピルエ
ーテルより結晶化して、結晶性物質 0.37g を得た。次いでシリカゲルクロマト(*n*-
n-ヘキサン:酢酸エチル)に付し油状残渣を得た。得られた残渣を *n*-ヘキサンより結
晶化、粉末状物質 (I-59) 220mg(54%)を得た。

15 実施例 17 (I-60)



化合物 (I-59) 100mg(0.22mmol)の塩化メチレン(1.2ml)溶液に 5°Cにて
1-Methyl-piperazine 30 μl (1.2eq)、WSCD 55mg(1.2eq)を加え、25°Cにて 2.5
時間攪拌した。反応混合物を稀重曹水溶液に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有
20 機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状性残渣 120mg を得た。得られた残
渣をシリカゲルクロマト(*n*-ヘキサン:酢酸エチル:メタノール)に付し油状残渣を
得た。次いで、*n*-ヘキサンより結晶化、粉末状物質 (I-60) 67mg(50%)を得
た。

実施例 18 化合物 (I-144)



(第 1 工程) (4R)-Carboxyl-N-(t-butyldimethylsilyl)-azetidine-2-one(21)

Tetrahedron Vol.46 Nos.13/14 PP.4733-4748 1990. J. E. Baldwin et al の方法に従い(D)-aspartic acid より化合物(21)を合成した。

5 (第 2 工程) (3S)-2 -Ethoxybenzyl-(4R)-carboxyl-N-(t-butyldimethylsilyl)-azetidine-2-one(22)

化合物 (21)5.73g (25mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を $-45\sim-25^{\circ}\text{C}$ にて 0.68M LDA 77ml (2.1eq) THF 溶液に 15 分間で滴下した。同温度にて 2.5 時間攪拌した。次に、 $-38\sim-28^{\circ}\text{C}$ にて 2-Ethoxybenzylbromide 10.75g (2.0eq)を加え、 $-28\sim-15^{\circ}\text{C}$ にて 2.0 時間攪拌した。反応混合物を N-塩酸水溶液に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。目的物を重曹水溶液で水層に転溶させ、再度 PH=3.0 にて酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して結晶性残渣(22) 7.82g (86%)を得た。

15 NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 0.22(s, 6H), 0.80(s, 9H), 1.41(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.90-3.30(m, 2H), 3.50-3.70(m, 1H), 3.87(d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 4.02(q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 6.70-7.340(m, 5H)

(第 3 工程) (3S)-2-Ethoxybenzyl-4-acetoxy-azetidine-2-one(23)

化合物(22) 7.82g (21.5 mmol)のジメチルホルムアミド(23.5ml)溶液に酢酸 4.7ml を加え、 25°C にて $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 9.53g (1.0eq)を加え、 $50\sim55^{\circ}\text{C}$ にて 100 分間攪拌した。次いで、 $20\sim25^{\circ}\text{C}$ にて 1M n- Bu_4NF /THF 16ml (0.75eq) を加え、同温度にて 2.0 時間攪拌した。反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出し

た。有機層を稀重曹水溶液洗浄、水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 5.75g
を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し油状物
質(3S)-2-Ethoxybenzyl-(4S)-acetoxy-azetidine-2-one (23-1) 2.43g (43%)及び、
(3S)-Ethoxybenzyl-(4R)-acetoxy-azetidine-2-one (23-2)との混合物 1.79g (32%)

5 を得た。

(23-1)NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 1.40(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 2.05(s, 3H), 2.89-3.22(m, 2H),
3.48-3.68 (m, 1H), 4.05 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 5.61(d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 6.42(br, 1H), 6.83-
7.26(m, 4H)

(第4工程) (3S)-2-Ethoxybenzyl-(4S)-(4-benzhydrylcarboxyphenyl)oxy-
10 azetidine-2-one(24)

Benzhydryl-4-hydroxy benzoate 5.69g(1.2eq)の Acetone (36ml)溶液に、5～
10℃にて N-NaOH 17ml (1.1eq)を滴下して、同温度にて 10 分間攪拌した。化合
物(23-1,2) 4.1g (15.6 mmol)の acetone (16ml)溶液を同温度にて滴下して、10～
15℃にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎこみ酢酸エチルで抽出した。

15 有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状残渣 9.41gを得た。得られた残
渣をシリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル)に付し結晶性物質(24-1) 4.82g
(61%)を得た。又、別のフラクションより結晶性物質(3S)-Ethoxybenzyl-(4R)-
(4-benzhydrylcarboxyphenyl)oxy-azetidine-2-one (24-2) 2.00g (25%)を得た。

(24-1)NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 1.35(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 2.95-3.34(m, 2H), 3.58-3.65(m,
20 1H), 4.00 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 5.49(d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 6.43(br, 1H), 6.71-8.02(m, 19H)

(第5工程) 化合物(25)

Diphenylacetic acid 1.04g(2.5eq)の塩化メチレン(10ml)溶液に Triethylamine
0.69ml (2.5eq), Diphenylphosphoryl amide 1.06ml(2.5eq)を加え、25℃にて 3 時
間攪拌した後、化合物 (24-1) 1.00g (2.0 mmol)の塩化メチレン(18.0ml)溶液、

25 Triethylamine 0.69ml (2.5eq), DMAP 触媒量 を加え、25℃にて 24 時間攪拌した。
反応混合物を稀塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾
過、溶媒を留去して残渣 3.0gを得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(トル

エン:酢酸エチル)に付し(25) 1.29g (91%)を得た。

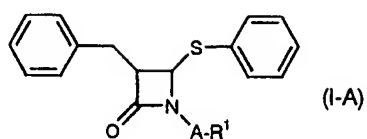
(25)NMR: ^1H , CDCl_3 (δ), 1.28(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.94-3.34(m, 2H), 3.66-3.74(m, 1H), 3.94(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 5.83(d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 6.14(br, 1H), 6.79-8.00(m, 30H)

(第6工程) 化合物 (I-144)

- 5 化合物(25)1.18g (1.64 mmol)の塩化メチレン(6ml)溶液にアニソール 1.27mlを加え、25℃にて CF_3COOH 1.27ml (10eq)を加え、同温度にて 3.5時間攪拌した。反応混合物を稀重曹水溶液に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濾過、溶媒を留去して油状性残渣 10gを得た。n-ヘキサンより結晶化して、結晶性物質 0.84g (93%)を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマト(n-ヘキサン:酢酸エチル)に付し結晶性残渣を得た。結晶化し (I-144) 825mg (91%)を得た。
- 10

同様にしてその他の化合物を合成した。以下に合成した化合物の構造および物性値を示す。

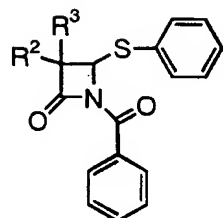
表 1



3,4-trans racemate

| No. | -A-R ¹ | No. | -A-R ¹ |
|------|-------------------|------|-------------------|
| I-1 | | I-3 | |
| I-2 | | I-4 | |
| I-5 | | I-9 | |
| I-6 | | I-10 | |
| I-7 | | I-11 | |
| I-8 | | I-12 | |
| I-13 | | I-18 | |
| I-14 | | I-19 | |
| I-15 | | I-20 | |
| I-16 | | I-21 | |
| I-17 | | | |

表 2

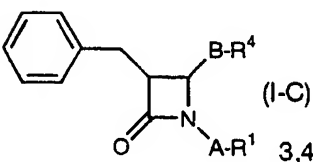


(I-B)

3,4-trans racemate

| No. | R ² | R ³ | No. | R ₂ | R ³ |
|------|----------------|----------------|------|----------------|----------------|
| I-22 | | H | I-26 | | H |
| I-23 | | H | I-27 | | H |
| I-24 | | H | I-28 | | H |
| I-25 | | H | | | |
| I-29 | | | I-30 | | |

表 3



(I-C) 3,4-trans racemate

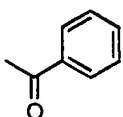
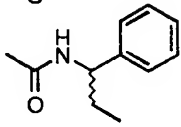
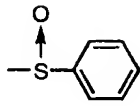
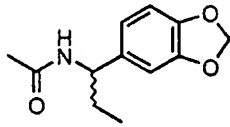
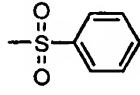
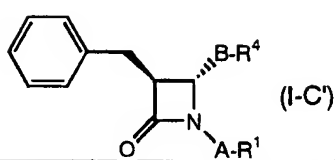
| No. | A-R ¹ | B-R ⁴ |
|------|---|---|
| I-31 |  | -H |
| I-32 |  |  |
| I-33 |  |  |

表 4



(I-C')

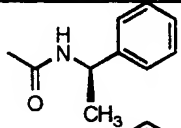
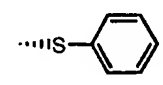
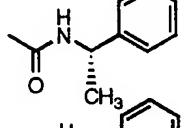
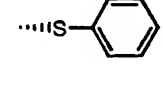
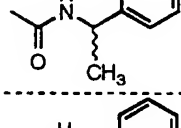
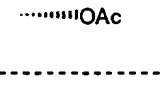
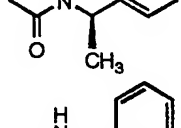
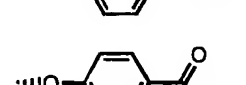
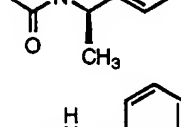
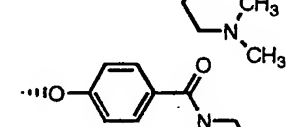
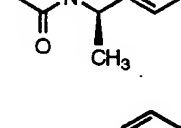
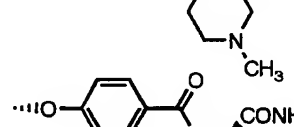
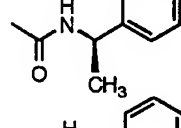
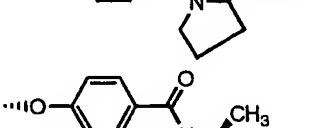
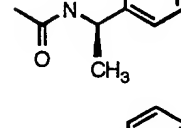
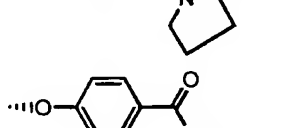
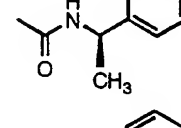

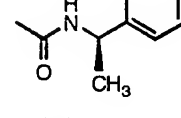

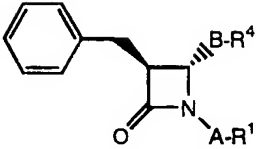
| No. | A-R ¹ | B-R ⁴ |
|---|---|--|
| I-34 |  |  |
| I-35 |  |  |
| I-36 |  |  |
| <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> | | |
| I-37 |  |  |
| I-38 |  |  |
| I-39 |  |  |
| I-40 |  |  |
| I-41 |  |  |
| I-42 |  |  |
| I-43 |  |  |

表 5



(I-C')

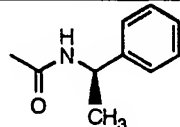
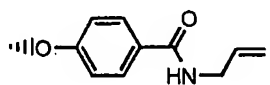
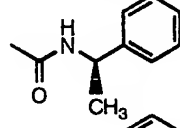
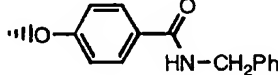
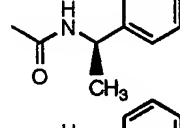
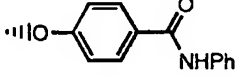
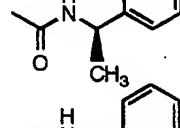
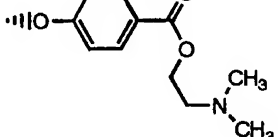
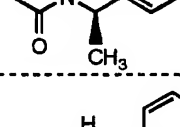
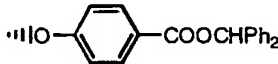
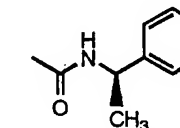
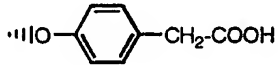
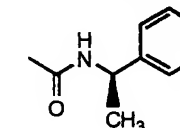
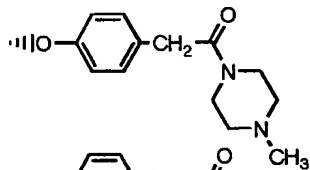
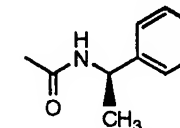
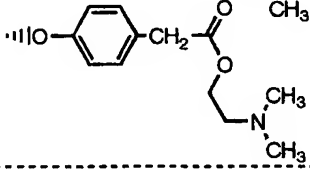
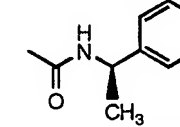
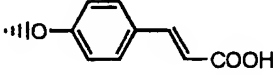
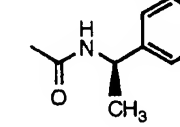
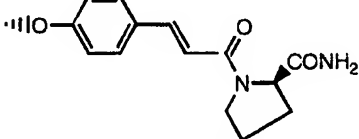
| No. | A-R ¹ | B-R ⁴ |
|------|---|--|
| I-44 |  |  |
| I-45 |  |  |
| I-46 |  |  |
| I-47 |  |  |
| I-48 |  |  |
| I-49 |  |  |
| I-50 |  |  |
| I-51 |  |  |
| I-52 |  |  |
| I-53 |  |  |

表 6

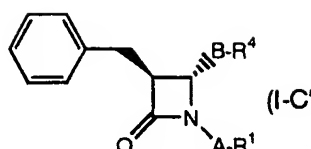
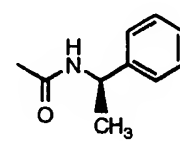
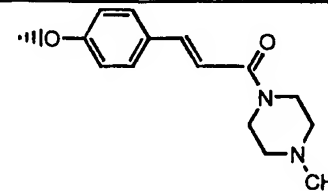
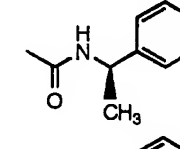
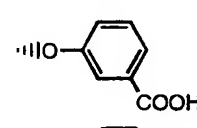
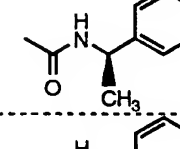
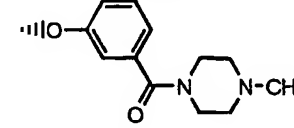
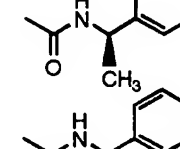
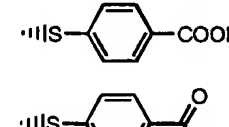
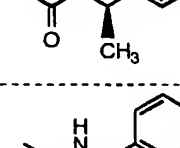
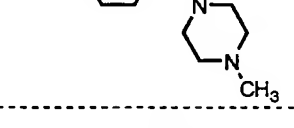
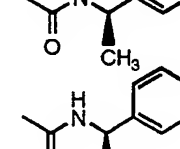
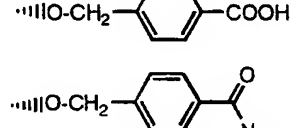
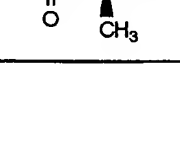

|  (I-C') | | |
|---|---|--|
| No. | A-R ¹ | B-R ⁴ |
| I-54 |  |  |
| I-55 |  |  |
| I-56 |  |  |
| I-57 |  |  |
| I-58 |  |  |
| I-59 |  |  |
| I-60 |  |  |

表 7

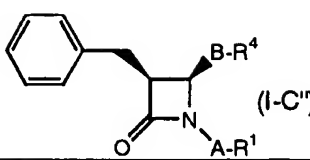
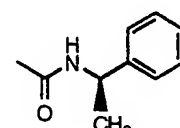
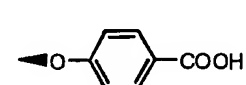
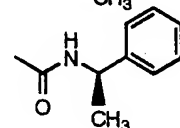
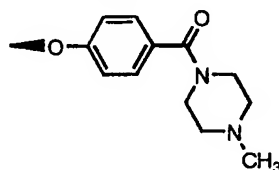
|  (I-C') | | |
|---|---|--|
| No. | A-R ¹ | B-R ⁴ |
| I-61 |  |  |
| I-62 |  |  |

表 8

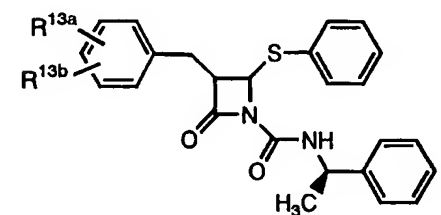
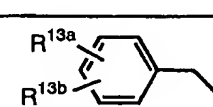
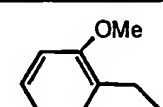
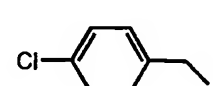
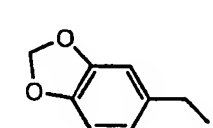
|  (I-D) 3,4-racemate | |
|---|---|
| No. |  |
| I-63 |  |
| I-64 |  |
| I-65 |  |

表 9

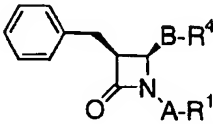
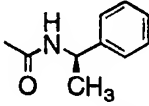
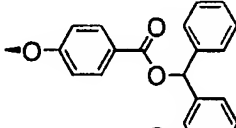
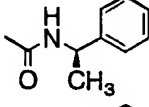
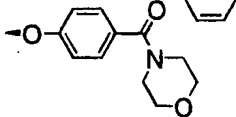
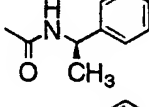
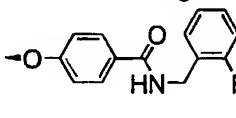
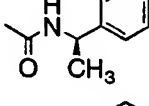
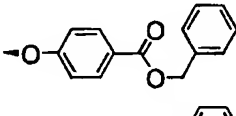
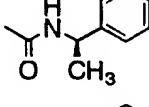
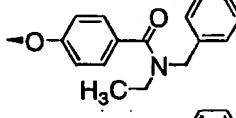
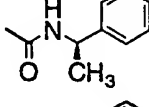
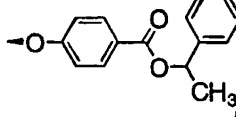
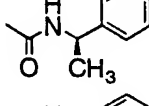
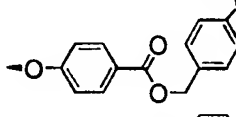
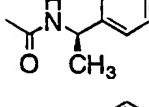
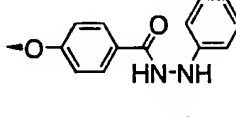
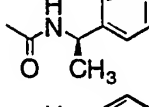
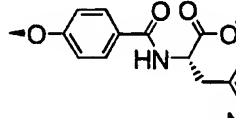
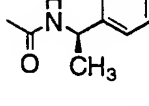
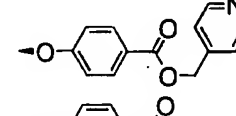
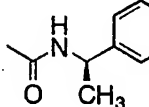
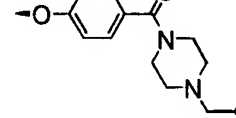
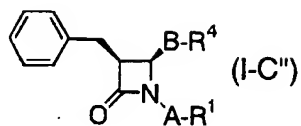
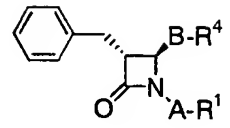
| <div style="text-align: center;">  (I-C'') </div> | | |
|--|---|--|
| No. | A-R ¹ | B-R ⁴ |
| I-66 |  |  |
| I-67 |  |  |
| I-68 |  |  |
| I-69 |  |  |
| I-70 |  |  |
| I-71 |  |  |
| I-72 |  |  |
| I-73 |  |  |
| I-74 |  |  |
| I-75 |  |  |
| I-76 |  |  |

表 1 0



| No. | A-R ¹ | B-R ⁴ |
|------|------------------|------------------|
| I-77 | | |
| I-78 | | |
| I-79 | | |
| I-80 | | |
| I-81 | | |
| I-82 | | |
| I-83 | | |
| I-84 | | |
| I-85 | | |

表 1 1



(I-C''')

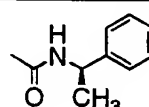
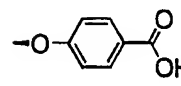
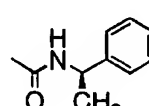
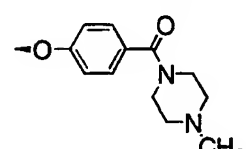
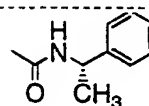
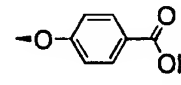
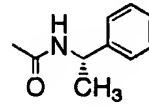
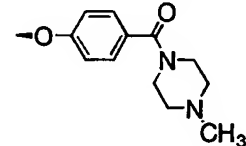
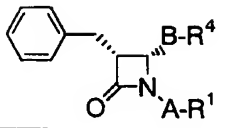
| No. | A-R ¹ | B-R ⁴ |
|------|---|---|
| I-86 |  |  |
| I-87 |  |  |
| I-88 |  |  |
| I-89 |  |  |

表 1 2



(I-C''')

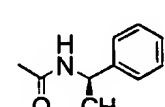
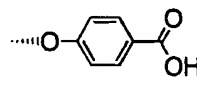
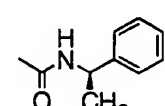
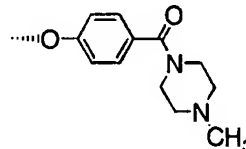
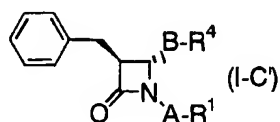
| No. | A-R ¹ | B-R ⁴ |
|------|---|--|
| I-90 |  |  |
| I-91 |  |  |

表 1 3



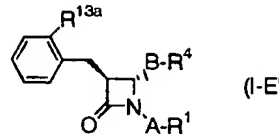
| No. | A-R ¹ | B-R ⁴ |
|-------|------------------|------------------|
| I-92 | | |
| I-93 | | |
| I-94 | | |
| I-95 | | |
| I-96 | | |
| I-97 | | |
| I-98 | | |
| I-99 | | |
| I-100 | | |
| I-101 | | |

表 1 4

(I-E')

| No. | A-R ¹ | B-R ⁴ | R ^{13a} |
|-------|------------------|------------------|------------------|
| I-102 | | | -OMe |
| I-103 | | | -OMe |
| I-104 | | | -OMe |
| I-105 | | | -OMe |
| I-106 | | | -OMe |
| I-107 | | | -OMe |
| I-108 | | | -OMe |
| <hr/> | | | |
| I-109 | | | -OMe |
| I-110 | | | -OMe |
| I-111 | | | -OMe |

表 1 5



(I-E')

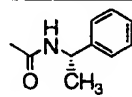
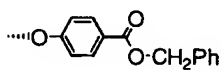
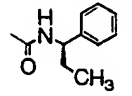
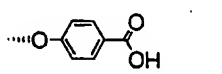
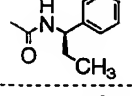
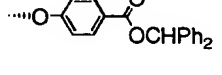
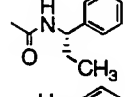
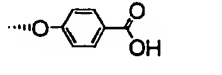
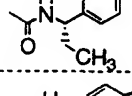
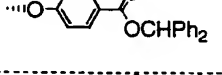
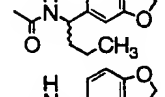
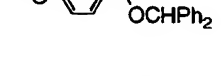
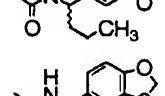
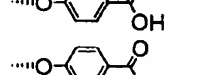
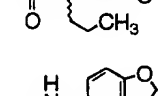
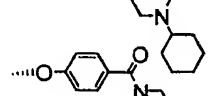
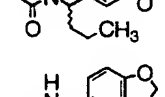
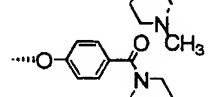
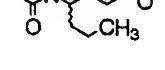

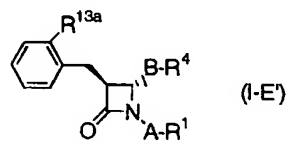
| No. | A-R ¹ | B-R ⁴ | R ^{13a} |
|-------|---|--|------------------|
| I-112 |  |  | OMe |
| I-113 |  |  | OMe |
| I-114 |  |  | OMe |
| I-115 |  |  | OMe |
| I-116 |  |  | OMe |
| I-117 |  |  | OMe |
| I-118 |  |  | OMe |
| I-119 |  |  | OMe |
| I-120 |  |  | OMe |
| I-121 |  |  | OMe |

表 1 6



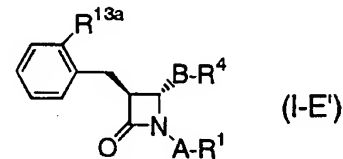
| No. | A-R ¹ | B-R ⁴ | R ^{13a} |
|-------|------------------|------------------|------------------|
| I-122 | | | OEt |
| I-123 | | | OEt |
| I-124 | | | OMe |
| I-125 | | | OMe |
| I-126 | | | OMe |

表 1 7

(I-E'')

| No. | A-R ¹ | B-R ⁴ | R ^{13a} |
|---------------------|------------------|------------------|------------------|
| I-127 | | | OMe |
| I-128 | | | OMe |
| I-129 | | | OMe |
| I-130 | | | OMe |
| I-131 | | | OMe |
| I-132 | | | OMe |
| I-133 | | | OMe |
| I-134 (HCl salt) | | | OMe |

表 1 8



(I-E')

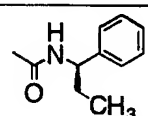
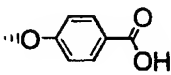
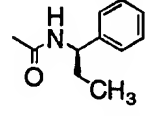
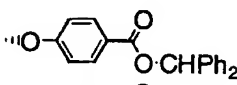
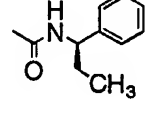
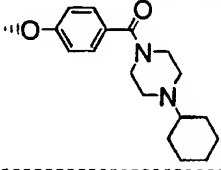
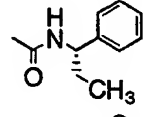
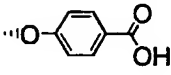
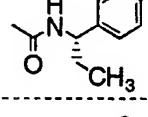
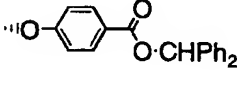
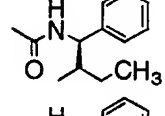
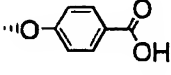
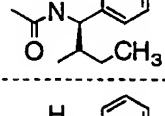
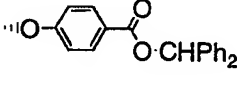
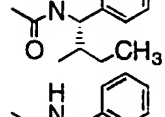
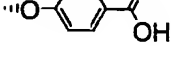
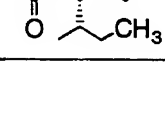
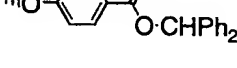
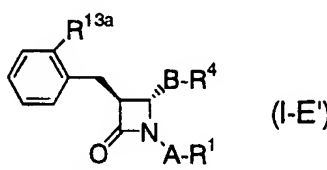
| No. | A-R ¹ | B-R ⁴ | R ^{13a} |
|---------------------|---|--|------------------|
| I-135 |  |  | OEt |
| I-136 |  |  | OEt |
| I-137 (HCl salt) |  |  | OEt |
| I-138 |  |  | OEt |
| I-139 |  |  | OEt |
| I-140 |  |  | OEt |
| I-141 |  |  | OEt |
| I-142 |  |  | OEt |
| I-143 |  |  | OEt |

表 1 9



(I-E')

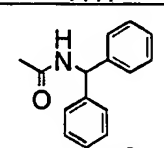
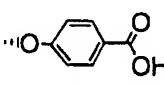
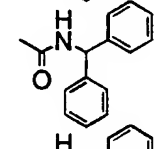
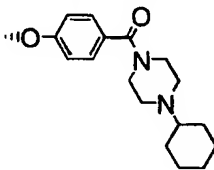
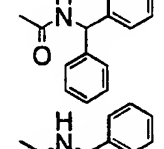
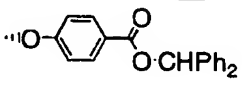
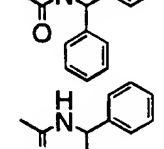
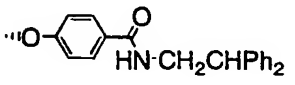
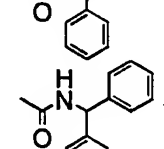
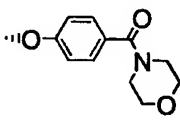
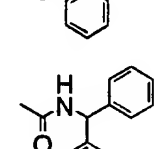
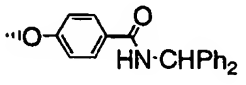
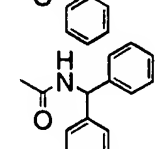
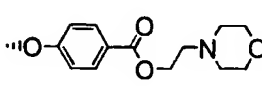
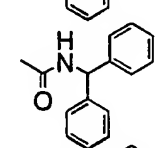
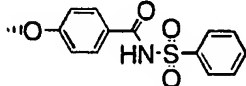
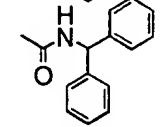
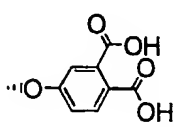

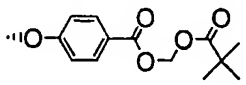
| No. | A-R ¹ | B-R ⁴ | R ^{13a} |
|---------------------|---|--|------------------|
| I-144 |  |  | OEt |
| I-145 (HCl salt) |  |  | OEt |
| I-146 |  |  | OEt |
| I-147 |  |  | OEt |
| I-148 |  |  | OEt |
| I-149 |  |  | OEt |
| I-150 |  |  | OEt |
| I-151 |  |  | OEt |
| I-152 |  |  | OEt |
| I-153 |  |  | OEt |

表 2 0

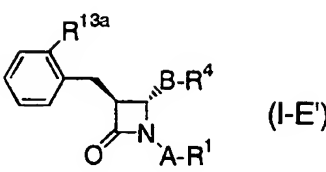
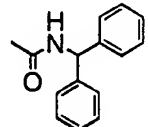
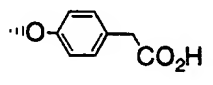
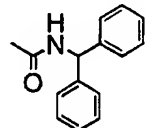
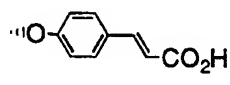
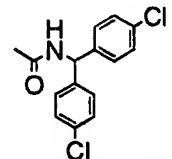
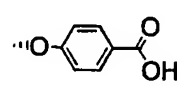
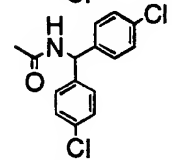
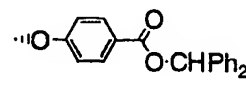
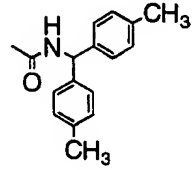
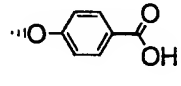
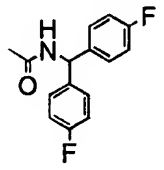
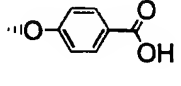
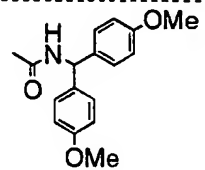
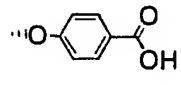
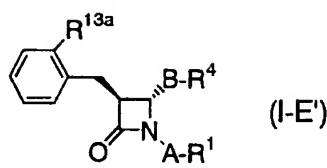
|  (I-E') | | | |
|---|---|--|------------------|
| No. | A-R ¹ | B-R ⁴ | R ^{13a} |
| I-154 |  |  | OEt |
| I-155 |  |  | OEt |
| I-156 |  |  | OEt |
| I-157 |  |  | OEt |
| I-158 |  |  | OEt |
| I-159 |  |  | OEt |
| I-160 |  |  | OEt |

表 2 1



(I-E')

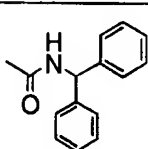
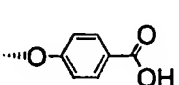
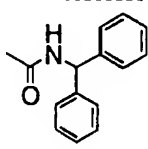
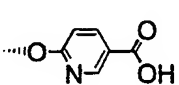
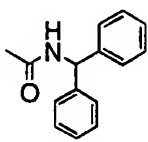
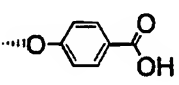
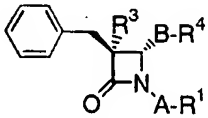
| No. | A-R ¹ | B-R ⁴ | R ^{13a} |
|-------|--|--|------------------|
| I-161 |  |  | n-Pr |
| I-162 |  |  | n-Pr |
| I-163 |  |  | i-Pr |

表 2 2



(I-F')

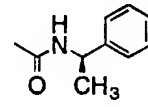
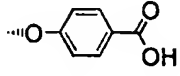
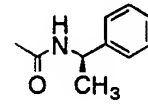
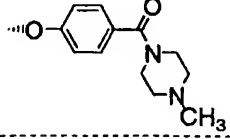
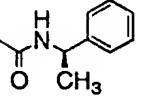
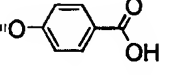
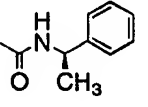
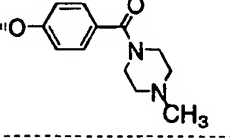
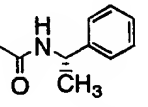
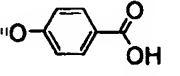
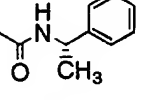
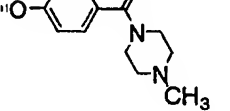
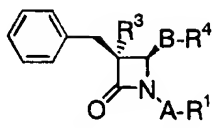
| No. | A-R ¹ | R ³ | B-R ⁴ |
|-------|---|----------------|--|
| I-164 |  | Me |  |
| I-165 |  | Me |  |
| I-166 |  | Et |  |
| I-167 |  | Et |  |
| I-168 |  | Et |  |
| I-169 |  | Et |  |

表 2 3



(I-F'')

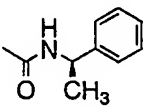
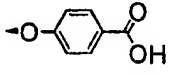
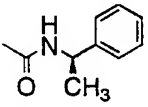
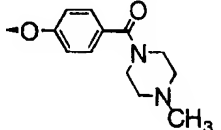
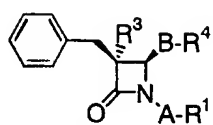
| No. | A-R ¹ | R ³ | B-R ⁴ |
|-------|---|----------------|--|
| I-170 |  | Me |  |
| I-171 |  | Me |  |

表 2 4



(I-F)

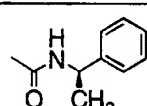
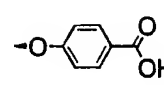
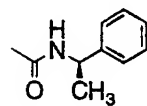
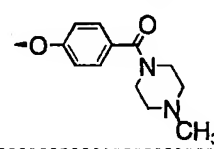
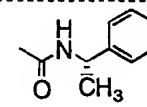
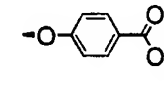
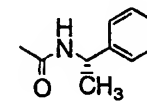
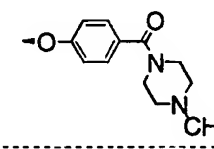
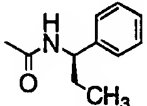
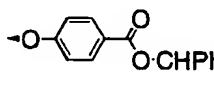
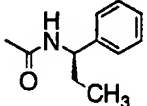
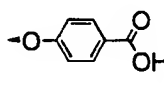
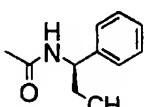
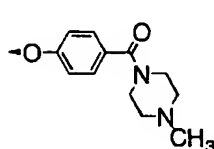
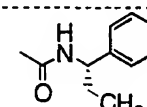
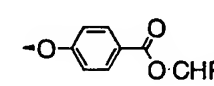
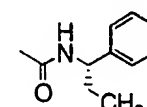
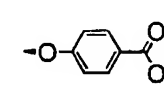
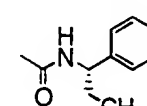
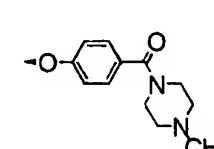
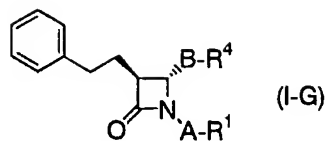
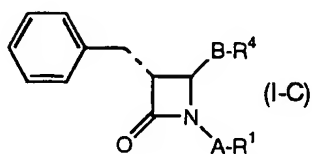
| No. | A-R ¹ | R ³ | B-R ⁴ |
|-------|---|----------------|--|
| I-172 |  | Et |  |
| I-173 |  | Et |  |
| I-174 |  | Et |  |
| I-175 |  | Et |  |
| I-176 |  | Et |  |
| I-177 |  | Et |  |
| I-178 |  | Et |  |
| I-179 |  | Et |  |
| I-180 |  | Et |  |
| I-181 |  | Et |  |

表 2 5



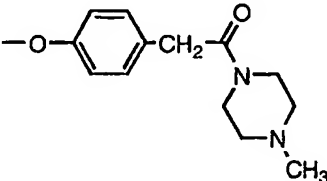
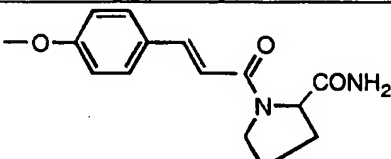
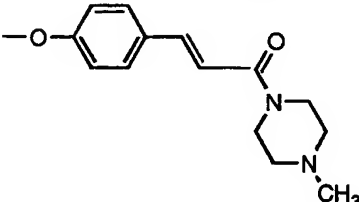
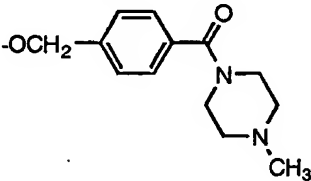
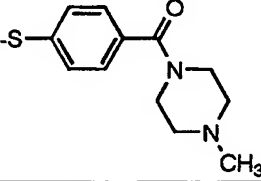
| No. | A-R ¹ | B-R ⁴ |
|-------|------------------|------------------|
| I-182 | | |
| I-183 | | |
| I-184 | | |
| I-185 | | |

表 2 6



| | AR ¹ | BR ⁴ |
|-------|-----------------|---|
| I-186 | COPh | OPh-3-COOH |
| I-187 | COPh | OPh-4-COOH |
| I-188 | COPh | OPh-4-COOBn |
| I-189 | COPh | OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-190 | COPh | |
| I-191 | COPh | |
| I-192 | COPh | |
| I-193 | COPh | |
| I-194 | COPh | OPh-4-CONHCH ₂ CH=CH ₂ |
| I-195 | COPh | OPh-4-CONHBn |
| I-196 | COPh | OPh-4-CONHPh |
| I-197 | COPh | OPh-4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-198 | COPh | OPh-4-COOCHPh ₂ |
| I-199 | COPh | OPh-4-CH ₂ COOH |

表 2 7

| | | |
|-------|--------------|--|
| I-200 | COPh |  |
| I-201 | COPh | OPh-4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-202 | COPh | OPh-4-CH=CHCOOH |
| I-203 | COPh |  |
| I-204 | COPh |  |
| I-205 | COPh | OCH ₂ Ph-4-COOH |
| I-206 | COPh |  |
| I-207 | COPh | SPh-4-COOH |
| I-208 | COPh |  |
| I-209 | CO-3,4-MD-Ph | OPh-3-COOH |

-MD-Ph...メチレンジオキシフェニル

表 2 8

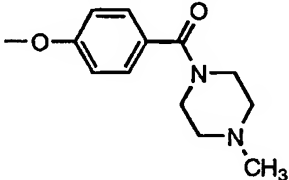
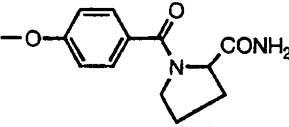
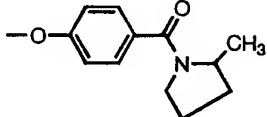
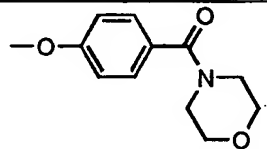
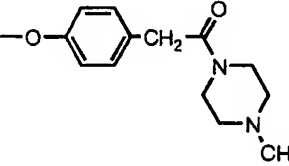
| | | |
|-------|--------------|--|
| I-210 | CO-3,4-MD-Ph | OPh-4-COOH |
| I-211 | CO-3,4-MD-Ph | OPh-4-COOBn |
| I-212 | CO-3,4-MD-Ph | OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-213 | CO-3,4-MD-Ph |  |
| I-214 | CO-3,4-MD-Ph |  |
| I-215 | CO-3,4-MD-Ph |  |
| I-216 | CO-3,4-MD-Ph |  |
| I-217 | CO-3,4-MD-Ph | OPh-4-CONHCH ₂ CH=CH ₂ |
| I-218 | CO-3,4-MD-Ph | OPh-4-CONHBn |
| I-219 | CO-3,4-MD-Ph | OPh-4-CONHPh |
| I-220 | CO-3,4-MD-Ph | OPh-4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-221 | CO-3,4-MD-Ph | OPh-4-COOCHPh ₂ |
| I-222 | CO-3,4-MD-Ph | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-223 | CO-3,4-MD-Ph |  |

表 2 9

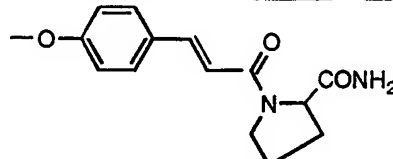
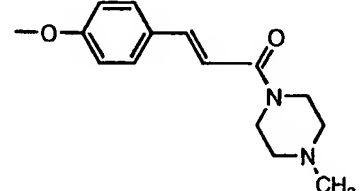
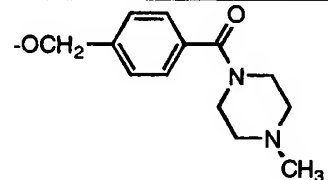
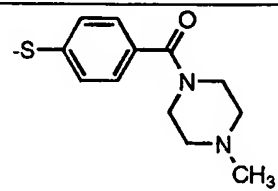
| | | |
|-------|--------------|--|
| I-224 | CO-3,4-MD-Ph | O ^{Ph} -4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-225 | CO-3,4-MD-Ph | O ^{Ph} -4-CH=CHCOOH |
| I-226 | CO-3,4-MD-Ph |  |
| I-227 | CO-3,4-MD-Ph |  |
| I-228 | CO-3,4-MD-Ph | OCH ₂ Ph-4-COOH |
| I-229 | CO-3,4-MD-Ph |  |
| I-230 | CO-3,4-MD-Ph | S ^{Ph} -4-COOH |
| I-231 | CO-3,4-MD-Ph |  |
| I-232 | CONHPh | O ^{Ph} -3-COOH |
| I-233 | CONHPh | O ^{Ph} -4-COOH |
| I-234 | CONHPh | O ^{Ph} -4-COOBn |
| I-235 | CONHPh | O ^{Ph} -4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂ |

表 3 0

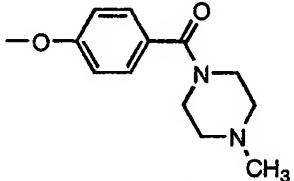
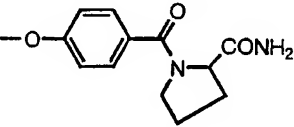
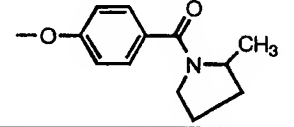
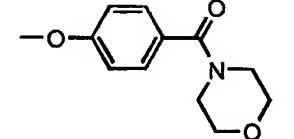
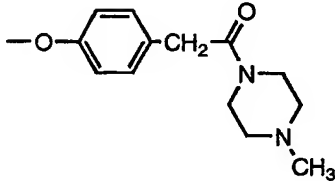
| | | |
|-------|--------|--|
| I-236 | CONHPh |  |
| I-237 | CONHPh |  |
| I-238 | CONHPh |  |
| I-239 | CONHPh |  |
| I-240 | CONHPh | OPh-4-CONHCH ₂ CH=CH ₂ |
| I-241 | CONHPh | OPh-4-CONHBn |
| I-242 | CONHPh | OPh-4-CONHPh |
| I-243 | CONHPh | OPh-4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-244 | CONHPh | OPh-4-COOCHPh ₂ |
| I-245 | CONHPh | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-246 | CONHPh |  |
| I-247 | CONHPh | OPh-4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-248 | CONHPh | OPh-4-CH=CHCOOH |

表 3 1

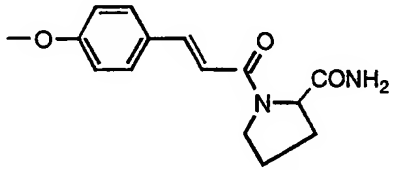
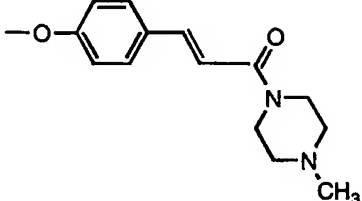
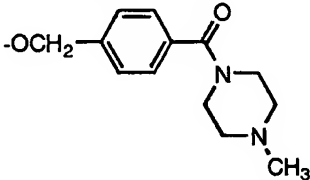
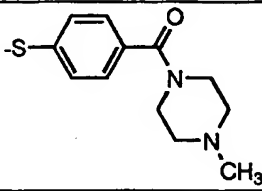
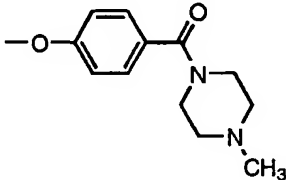
| | | |
|-------|--------------|--|
| I-249 | CONHPh |  |
| I-250 | CONHPh |  |
| I-251 | CONHPh | OCH ₂ Ph-4-COOH |
| I-252 | CONHPh |  |
| I-253 | CONHPh | SPh-4-COOH |
| I-254 | CONHPh |  |
| I-255 | CONHPh-4-OMe | OPh-3-COOH |
| I-256 | CONHPh-4-OMe | OPh-4-COOH |
| I-257 | CONHPh-4-OMe | OPh-4-COOBn |
| I-258 | CONHPh-4-OMe | OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-259 | CONHPh-4-OMe |  |

表 3 2

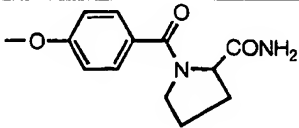
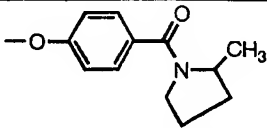
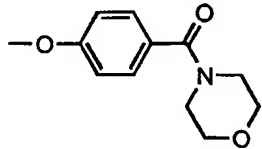
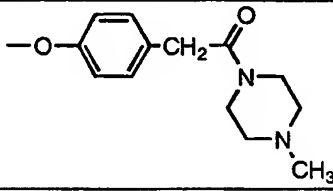
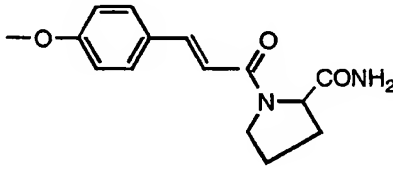
| | | |
|-------|--------------|--|
| I-260 | CONHPh-4-OMe |  |
| I-261 | CONHPh-4-OMe |  |
| I-262 | CONHPh-4-OMe |  |
| I-263 | CONHPh-4-OMe | O _{Ph} -4-CONHCH ₂ CH=CH ₂ |
| I-264 | CONHPh-4-OMe | O _{Ph} -4-CONHBn |
| I-265 | CONHPh-4-OMe | O _{Ph} -4-CONHPh |
| I-266 | CONHPh-4-OMe | O _{Ph} -4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-267 | CONHPh-4-OMe | O _{Ph} -4-COOCHPh ₂ |
| I-268 | CONHPh-4-OMe | O _{Ph} -4-CH ₂ COOH |
| I-269 | CONHPh-4-OMe |  |
| I-270 | CONHPh-4-OMe | O _{Ph} -4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-271 | CONHPh-4-OMe | O _{Ph} -4-CH=CHCOOH |
| I-272 | CONHPh-4-OMe |  |

表 3 3

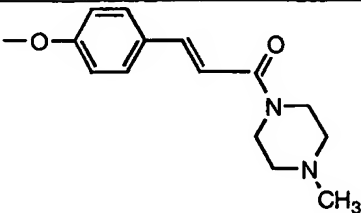
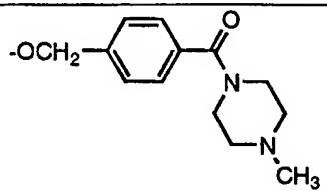
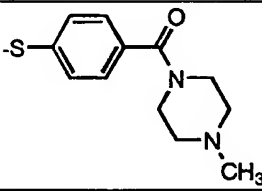
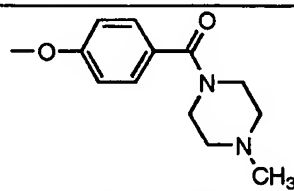
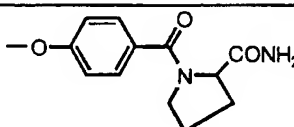
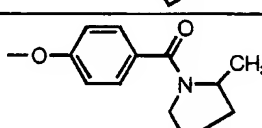
| | | |
|-------|--------------|--|
| I-273 | CONHPh-4-OMe |  |
| I-274 | CONHPh-4-OMe | OCH ₂ Ph-4-COOH |
| I-275 | CONHPh-4-OMe |  |
| I-276 | CONHPh-4-OMe | SPh-4-COOH |
| I-277 | CONHPh-4-OMe |  |
| I-278 | CONHPh-4-Cl | OPh-3-COOH |
| I-279 | CONHPh-4-Cl | OPh-4-COOH |
| I-280 | CONHPh-4-Cl | OPh-4-COOBn |
| I-281 | CONHPh-4-Cl | OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-282 | CONHPh-4-Cl |  |
| I-283 | CONHPh-4-Cl |  |
| I-284 | CONHPh-4-Cl |  |

表 3 4

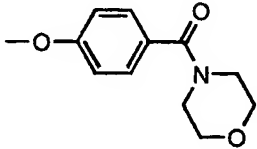
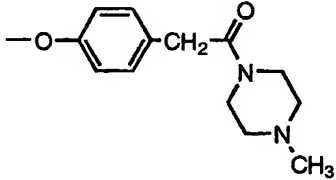
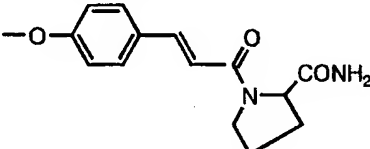
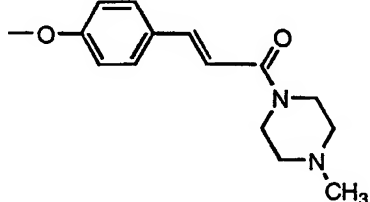
| | | |
|-------|-------------|--|
| I-285 | CONHPh-4-Cl |  |
| I-286 | CONHPh-4-Cl | OPh-4-CONHCH ₂ CH=CH ₂ |
| I-287 | CONHPh-4-Cl | OPh-4-CONHBn |
| I-288 | CONHPh-4-Cl | OPh-4-CONHPh |
| I-289 | CONHPh-4-Cl | OPh-4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-290 | CONHPh-4-Cl | OPh-4-COOCHPh ₂ |
| I-291 | CONHPh-4-Cl | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-292 | CONHPh-4-Cl |  |
| I-293 | CONHPh-4-Cl | OPh-4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-294 | CONHPh-4-Cl | OPh-4-CH=CHCOOH |
| I-295 | CONHPh-4-Cl |  |
| I-296 | CONHPh-4-Cl |  |
| I-297 | CONHPh-4-Cl | OCH ₂ Ph-4-COOH |

表 3 5

| | | |
|-------|----------------|-------------------------|
| I-298 | CONHPh-4-Cl | |
| I-299 | CONHPh-4-Cl | SPh-4-COOH |
| I-300 | CONHPh-4-Cl | |
| I-301 | CONHPh-4-COOEt | OPh-3-COOH |
| I-302 | CONHPh-4-COOEt | OPh-4-COOH |
| I-303 | CONHPh-4-COOEt | OPh-4-COOBn |
| I-304 | CONHPh-4-COOEt | OPh-4-CON(Me)(CH2)2NMe2 |
| I-305 | CONHPh-4-COOEt | |
| I-306 | CONHPh-4-COOEt | |
| I-307 | CONHPh-4-COOEt | |
| I-308 | CONHPh-4-COOEt | |

表 3 6

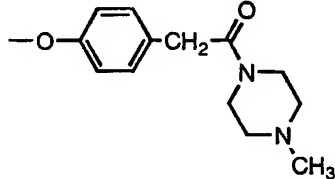
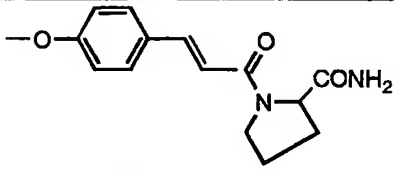
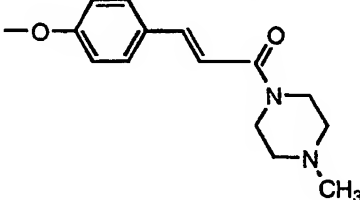
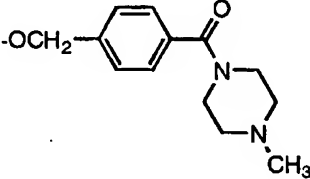
| | | |
|-------|----------------|--|
| I-309 | CONHPh-4-COOEt | OPh-4-CONHCH ₂ CH=CH ₂ |
| I-310 | CONHPh-4-COOEt | OPh-4-CONHBn |
| I-311 | CONHPh-4-COOEt | OPh-4-CONHPh |
| I-312 | CONHPh-4-COOEt | OPh-4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-313 | CONHPh-4-COOEt | OPh-4-COOCHPh ₂ |
| I-314 | CONHPh-4-COOEt | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-315 | CONHPh-4-COOEt |  |
| I-316 | CONHPh-4-COOEt | OPh-4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-317 | CONHPh-4-COOEt | OPh-4-CH=CHCOOH |
| I-318 | CONHPh-4-COOEt |  |
| I-319 | CONHPh-4-COOEt |  |
| I-320 | CONHPh-4-COOEt | OCH ₂ Ph-4-COOH |
| I-321 | CONHPh-4-COOEt |  |

表 3 7

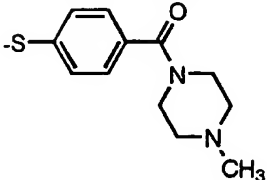
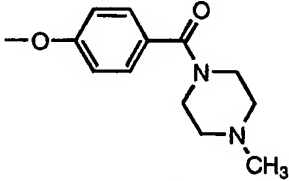
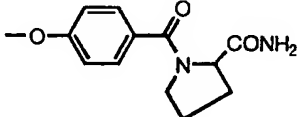
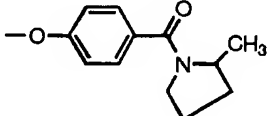
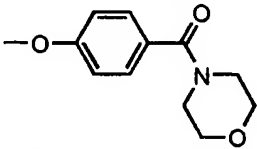
| | | |
|-------|----------------|--|
| I-322 | CONHPh-4-COOEt | SPh-4-COOH |
| I-323 | CONHPh-4-COOEt |  |
| I-324 | CONHPh-3-Me | OPh-3-COOH |
| I-325 | CONHPh-3-Me | OPh-4-COOH |
| I-326 | CONHPh-3-Me | OPh-4-COOBn |
| I-327 | CONHPh-3-Me | OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-328 | CONHPh-3-Me |  |
| I-329 | CONHPh-3-Me |  |
| I-330 | CONHPh-3-Me |  |
| I-331 | CONHPh-3-Me |  |
| I-332 | CONHPh-3-Me | OPh-4-CONHCH ₂ CH=CH ₂ |
| I-333 | CONHPh-3-Me | OPh-4-CONHBn |
| I-334 | CONHPh-3-Me | OPh-4-CONHPh |

表 3 8

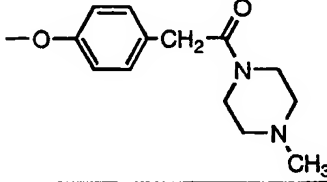
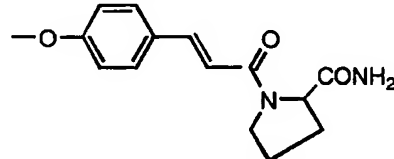
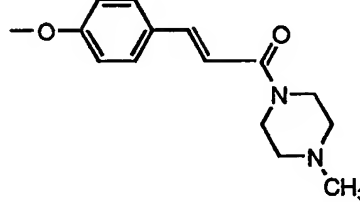
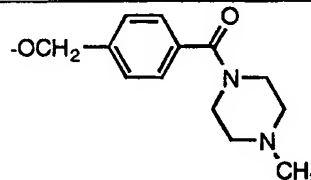
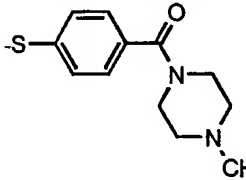
| | | |
|-------|-------------|--|
| I-335 | CONHPh-3-Me | OPh-4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-336 | CONHPh-3-Me | OPh-4-COOCHPh ₂ |
| I-337 | CONHPh-3-Me | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-338 | CONHPh-3-Me |  |
| I-339 | CONHPh-3-Me | OPh-4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-340 | CONHPh-3-Me | OPh-4-CH=CHCOOH |
| I-341 | CONHPh-3-Me |  |
| I-342 | CONHPh-3-Me |  |
| I-343 | CONHPh-3-Me | OCH ₂ Ph-4-COOH |
| I-344 | CONHPh-3-Me |  |
| I-345 | CONHPh-3-Me | SPh-4-COOH |
| I-346 | CONHPh-3-Me |  |

表 3 9

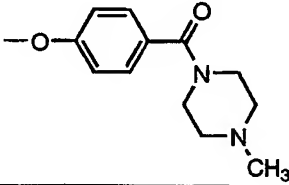
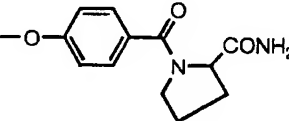
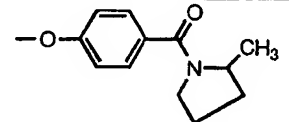
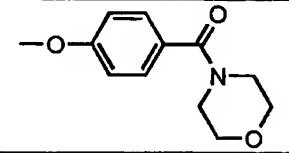
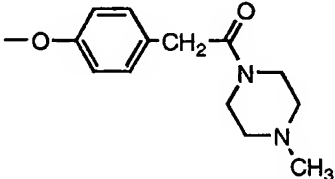
| | | |
|-------|--------------|--|
| I-347 | CONHPh-2-OMe | OPh-3-COOH |
| I-348 | CONHPh-2-OMe | OPh-4-COOH |
| I-349 | CONHPh-2-OMe | OPh-4-COOBn |
| I-350 | CONHPh-2-OMe | OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-351 | CONHPh-2-OMe |  |
| I-352 | CONHPh-2-OMe |  |
| I-353 | CONHPh-2-OMe |  |
| I-354 | CONHPh-2-OMe |  |
| I-355 | CONHPh-2-OMe | OPh-4-CONHCH ₂ CH=CH ₂ |
| I-356 | CONHPh-2-OMe | OPh-4-CONHBn |
| I-357 | CONHPh-2-OMe | OPh-4-CONHPh |
| I-358 | CONHPh-2-OMe | OPh-4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-359 | CONHPh-2-OMe | OPh-4-COOCHPh ₂ |
| I-360 | CONHPh-2-OMe | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-361 | CONHPh-2-OMe |  |

表 4 0

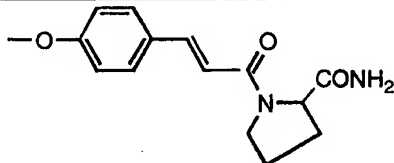
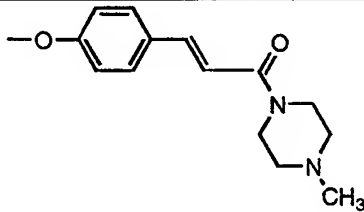
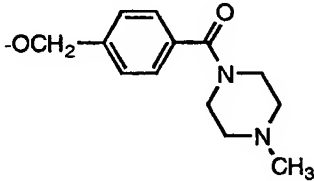
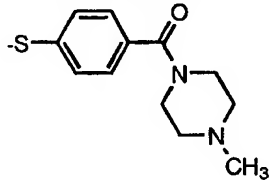
| | | |
|-------|--------------|--|
| I-362 | CONHPh-2-OMe | OPh-4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-363 | CONHPh-2-OMe | OPh-4-CH=CHCOOH |
| I-364 | CONHPh-2-OMe |  |
| I-365 | CONHPh-2-OMe |  |
| I-366 | CONHPh-2-OMe | OCH ₂ Ph-4-COOH |
| I-367 | CONHPh-2-OMe |  |
| I-368 | CONHPh-2-OMe | SPh-4-COOH |
| I-369 | CONHPh-2-OMe |  |
| I-370 | CONHBn | OPh-3-COOH |
| I-371 | CONHBn | OPh-4-COOH |
| I-372 | CONHBn | OPh-4-COOBn |
| I-373 | CONHBn | OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂ |

表 4 1

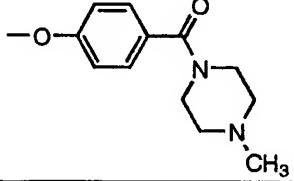
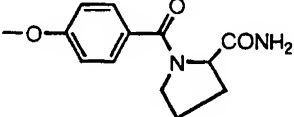
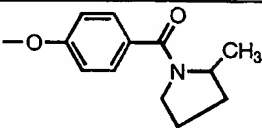
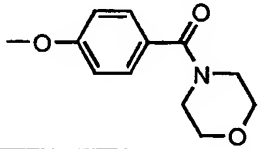
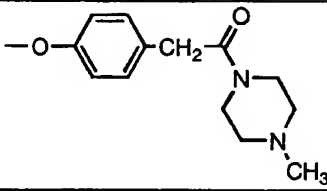
| | | |
|-------|--------|--|
| I-374 | CONHBn |  |
| I-375 | CONHBn |  |
| I-376 | CONHBn |  |
| I-377 | CONHBn |  |
| I-378 | CONHBn | O ^{Ph} -4-CONHCH ₂ CH=CH ₂ |
| I-379 | CONHBn | O ^{Ph} -4-CONHBn |
| I-380 | CONHBn | O ^{Ph} -4-CONHPh |
| I-381 | CONHBn | O ^{Ph} -4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-382 | CONHBn | O ^{Ph} -4-COOCHPh ₂ |
| I-383 | CONHBn | O ^{Ph} -4-CH ₂ COOH |
| I-384 | CONHBn |  |
| I-385 | CONHBn | O ^{Ph} -4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-386 | CONHBn | O ^{Ph} -4-CH=CHCOOH |

表 4 2

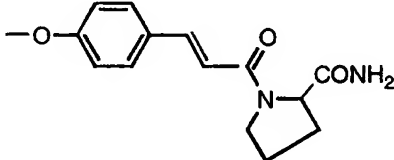
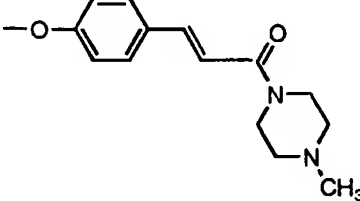
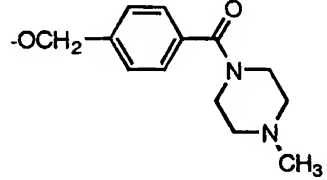
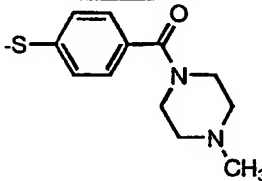
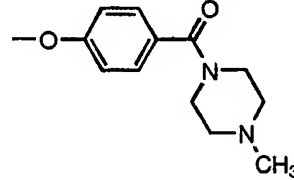
| | | |
|-------|--------------|--|
| I-387 | CONHBn |  |
| I-388 | CONHBn |  |
| I-389 | CONHBn | OCH ₂ Ph-4-COOH |
| I-390 | CONHBn |  |
| I-391 | CONHBn | SPh-4-COOH |
| I-392 | CONHBn |  |
| I-393 | CONHCH(Et)Ph | OPh-3-COOH |
| I-394 | CONHCH(Et)Ph | OPh-4-COOH |
| I-395 | CONHCH(Et)Ph | OPh-4-COOBn |
| I-396 | CONHCH(Et)Ph | OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-397 | CONHCH(Et)Ph |  |

表 4 3

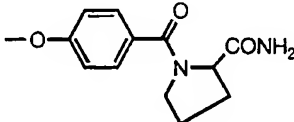
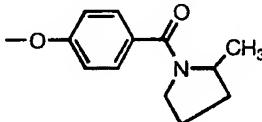
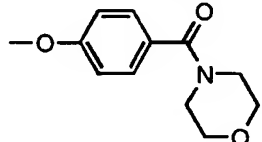
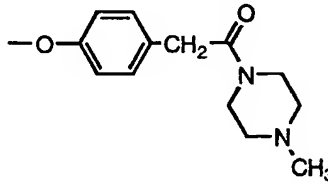
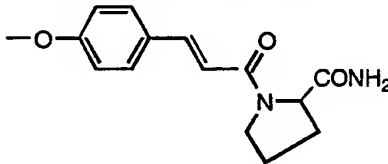
| | | |
|-------|--------------|--|
| I-398 | CONHCH(Et)Ph |  |
| I-399 | CONHCH(Et)Ph |  |
| I-400 | CONHCH(Et)Ph |  |
| I-401 | CONHCH(Et)Ph | O ^{Ph} -4-CONHCH ₂ CH=CH ₂ |
| I-402 | CONHCH(Et)Ph | O ^{Ph} -4-CONHBn |
| I-403 | CONHCH(Et)Ph | O ^{Ph} -4-CONHPh |
| I-404 | CONHCH(Et)Ph | O ^{Ph} -4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-405 | CONHCH(Et)Ph |  |
| I-406 | CONHCH(Et)Ph | O ^{Ph} -4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-407 | CONHCH(Et)Ph | O ^{Ph} -4-CH=CHCOOH |
| I-408 | CONHCH(Et)Ph |  |

表 4 4

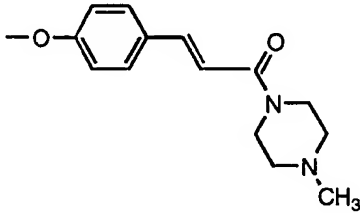
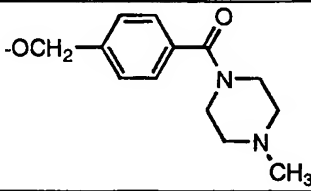
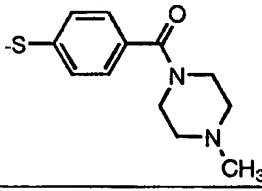
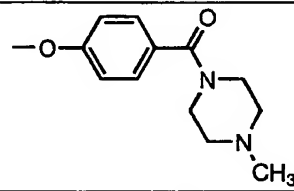
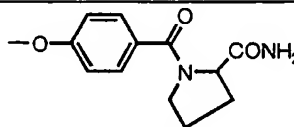
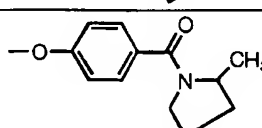
| | | |
|-------|---------------|--|
| I-409 | CONHCH(Et)Ph |  |
| I-410 | CONHCH(Et)Ph | OCH ₂ Ph-4-COOH |
| I-411 | CONHCH(Et)Ph |  |
| I-412 | CONHCH(Et)Ph | SPh-4-COOH |
| I-413 | CONHCH(Et)Ph |  |
| I-414 | CONHCH(OMe)Ph | OPh-3-COOH |
| I-415 | CONHCH(OMe)Ph | OPh-4-COOH |
| I-416 | CONHCH(OMe)Ph | OPh-4-COOBn |
| I-417 | CONHCH(OMe)Ph | OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-418 | CONHCH(OMe)Ph |  |
| I-419 | CONHCH(OMe)Ph |  |
| I-420 | CONHCH(OMe)Ph |  |

表 4 5

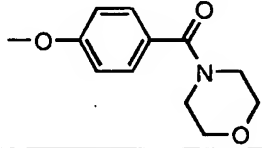
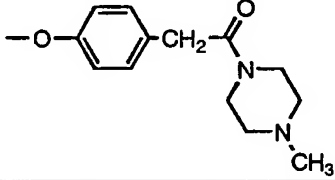
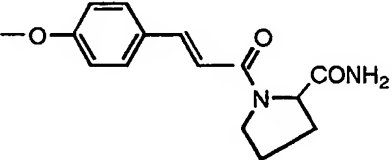
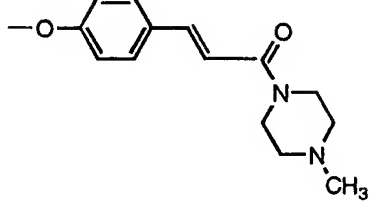
| | | |
|-------|---------------|--|
| I-421 | CONHCH(OMe)Ph |  |
| I-422 | CONHCH(OMe)Ph | O ^{Ph} -4-CONHCH ₂ CH=CH ₂ |
| I-423 | CONHCH(OMe)Ph | O ^{Ph} -4-CONHBn |
| I-424 | CONHCH(OMe)Ph | O ^{Ph} -4-CONHPh |
| I-425 | CONHCH(OMe)Ph | O ^{Ph} -4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-426 | CONHCH(OMe)Ph | O ^{Ph} -4-COOCHPh ₂ |
| I-427 | CONHCH(OMe)Ph | O ^{Ph} -4-CH ₂ COOH |
| I-428 | CONHCH(OMe)Ph |  |
| I-429 | CONHCH(OMe)Ph | O ^{Ph} -4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-430 | CONHCH(OMe)Ph | O ^{Ph} -4-CH=CHCOOH |
| I-431 | CONHCH(OMe)Ph |  |
| I-432 | CONHCH(OMe)Ph |  |
| I-433 | CONHCH(OMe)Ph | OCH ₂ Ph-4-COOH |

表 4 6

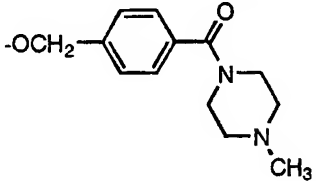
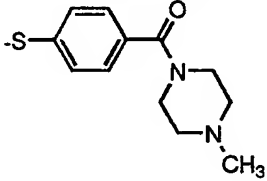
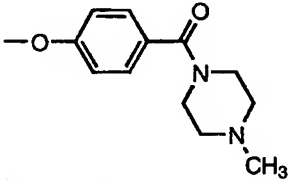
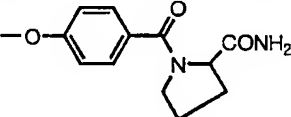
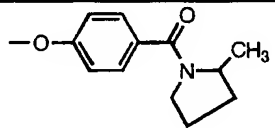
| | | |
|-------|-----------------------|--|
| I-434 | CONHCH(OMe)Ph |  |
| I-435 | CONHCH(OMe)Ph | SPh-4-COOH |
| I-436 | CONHCH(OMe)Ph |  |
| I-437 | CONHCHPh ₂ | OPh-3-COOH |
| I-438 | CONHCHPh ₂ | OPh-4-COOBn |
| I-439 | CONHCHPh ₂ | OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-440 | CONHCHPh ₂ |  |
| I-441 | CONHCHPh ₂ |  |
| I-442 | CONHCHPh ₂ |  |

表 4 7

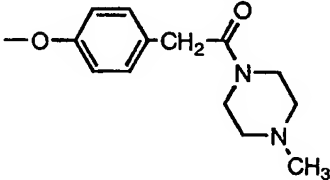
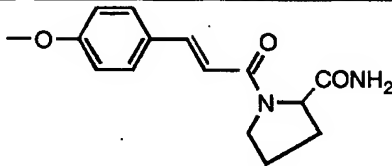
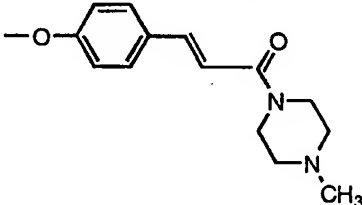
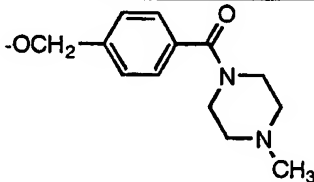
| | | |
|-------|-----------------------|--|
| I-443 | CONHCHPh ₂ | O ^{Ph} -4-CONHCH ₂ CH=CH ₂ |
| I-444 | CONHCHPh ₂ | O ^{Ph} -4-CONHBn |
| I-445 | CONHCHPh ₂ | O ^{Ph} -4-CONHPh |
| I-446 | CONHCHPh ₂ | O ^{Ph} -4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-447 | CONHCHPh ₂ |  |
| I-448 | CONHCHPh ₂ | O ^{Ph} -4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-449 | CONHCHPh ₂ | O ^{Ph} -4-CH=CHCOOH |
| I-450 | CONHCHPh ₂ |  |
| I-451 | CONHCHPh ₂ |  |
| I-452 | CONHCHPh ₂ | OCH ₂ Ph-4-COOH |
| I-453 | CONHCHPh ₂ |  |

表 4 8

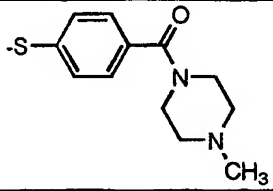
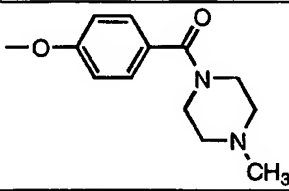
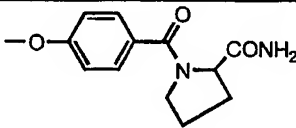
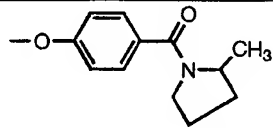
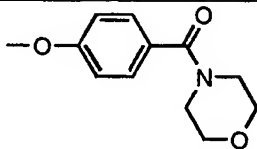
| | | |
|-------|-----------------------|--|
| I-454 | CONHCHPh ₂ | SPh-4-COOH |
| I-455 | CONHCHPh ₂ |  |
| I-456 | COPh-3-OMe | OPh-3-COOH |
| I-457 | COPh-3-OMe | OPh-4-COOH |
| I-458 | COPh-3-OMe | OPh-4-COOBn |
| I-459 | COPh-3-OMe | OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-460 | COPh-3-OMe |  |
| I-461 | COPh-3-OMe |  |
| I-462 | COPh-3-OMe |  |
| I-463 | COPh-3-OMe |  |
| I-464 | COPh-3-OMe | OPh-4-CONHCH ₂ CH=CH ₂ |
| I-465 | COPh-3-OMe | OPh-4-CONHBn |
| I-466 | COPh-3-OMe | OPh-4-CONHPh |

表 4 9

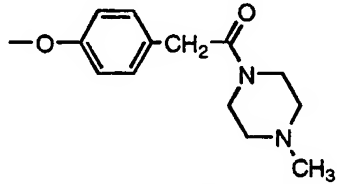
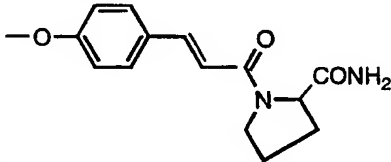
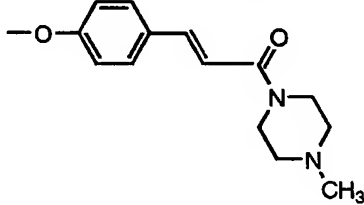
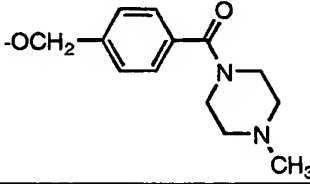
| | | |
|-------|------------|---|
| I-467 | COPh-3-OMe | O ⁺ Ph-4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-468 | COPh-3-OMe | O ⁺ Ph-4-COOCHPh ₂ |
| I-469 | COPh-3-OMe | O ⁺ Ph-4-CH ₂ COOH |
| I-470 | COPh-3-OMe |  |
| I-471 | COPh-3-OMe | O ⁺ Ph-4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-472 | COPh-3-OMe | O ⁺ Ph-4-CH=CHCOOH |
| I-473 | COPh-3-OMe |  |
| I-474 | COPh-3-OMe |  |
| I-475 | COPh-3-OMe | OCH ₂ Ph-4-COOH |
| I-476 | COPh-3-OMe |  |
| I-477 | COPh-3-OMe | SPh-4-COOH |

表 5 0

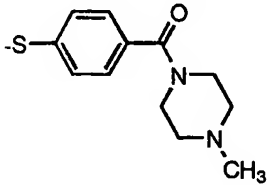
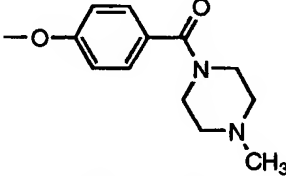
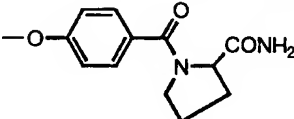
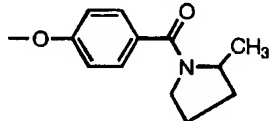
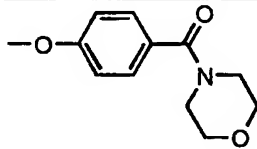
| | | |
|-------|--------------------|--|
| I-478 | COPh-3-OMe |  |
| I-479 | SO ₂ Ph | OPh-3-COOH |
| I-480 | SO ₂ Ph | OPh-4-COOH |
| I-481 | SO ₂ Ph | OPh-4-COOBn |
| I-482 | SO ₂ Ph | OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-483 | SO ₂ Ph |  |
| I-484 | SO ₂ Ph |  |
| I-485 | SO ₂ Ph |  |
| I-486 | SO ₂ Ph |  |
| I-487 | SO ₂ Ph | OPh-4-CONHCH ₂ CH=CH ₂ |
| I-488 | SO ₂ Ph | OPh-4-CONHBn |
| I-489 | SO ₂ Ph | OPh-4-CONHPh |
| I-490 | SO ₂ Ph | OPh-4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |

表 5 1

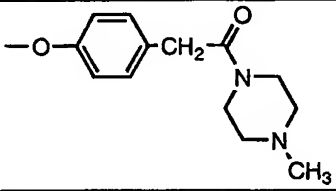
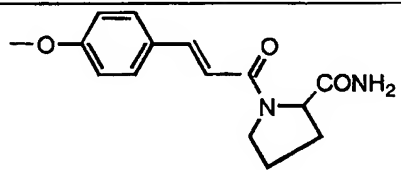
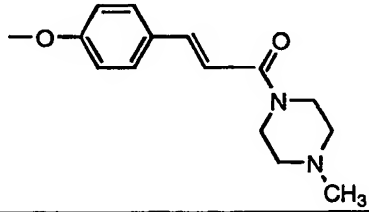
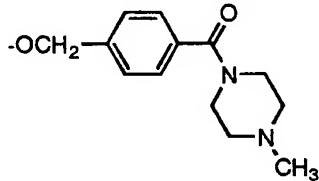
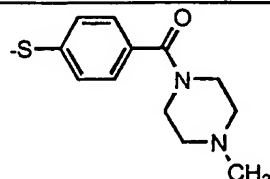
| | | |
|-------|--------------------|---|
| I-491 | SO ₂ Ph | O ⁺ Ph-4-COOCHPh ₂ |
| I-492 | SO ₂ Ph | O ⁺ Ph-4-CH ₂ COOH |
| I-493 | SO ₂ Ph |  |
| I-494 | SO ₂ Ph | O ⁺ Ph-4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-495 | SO ₂ Ph | O ⁺ Ph-4-CH=CHCOOH |
| I-496 | SO ₂ Ph |  |
| I-497 | SO ₂ Ph |  |
| I-498 | SO ₂ Ph | OCH ₂ Ph-4-COOH |
| I-499 | SO ₂ Ph |  |
| I-500 | SO ₂ Ph | SPh-4-COOH |
| I-501 | SO ₂ Ph |  |

表 5 2

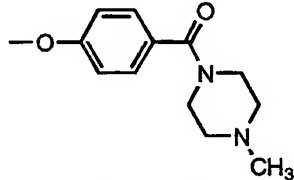
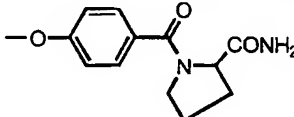
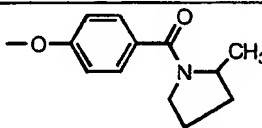
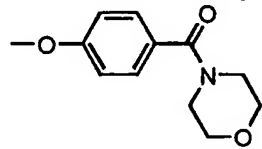
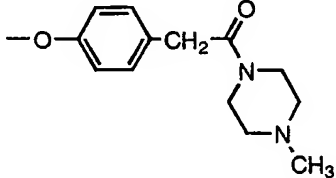
| | | |
|-------|-------------------|--|
| I-502 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl | OPh-3-COOH |
| I-503 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl | OPh-4-COOH |
| I-504 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl | OPh-4-COOBn |
| I-505 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl | OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-506 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl |  |
| I-507 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl |  |
| I-508 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl |  |
| I-509 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl |  |
| I-510 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl | OPh-4-CONHCH ₂ CH=CH ₂ |
| I-511 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl | OPh-4-CONHBn |
| I-512 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl | OPh-4-CONHPh |
| I-513 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl | OPh-4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-514 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl | OPh-4-COOCHPh ₂ |
| I-515 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-516 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl |  |

表 5 3

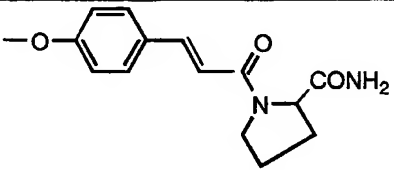
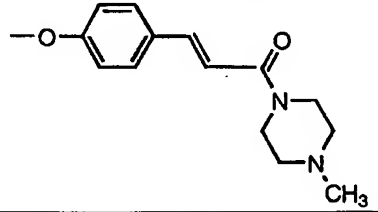
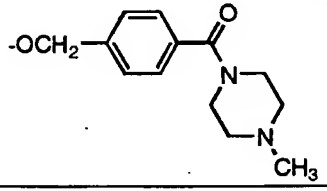
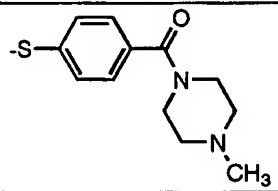
| | | |
|-------|--------------------|--|
| I-517 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl | OPh-4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-518 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl | OPh-4-CH=CHCOOH |
| I-519 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl |  |
| I-520 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl |  |
| I-521 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl | OCH ₂ Ph-4-COOH |
| I-522 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl |  |
| I-523 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl | SPh-4-COOH |
| I-524 | CONHCH(Et)Ph-4-Cl |  |
| I-525 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe | OPh-3-COOH |
| I-526 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe | OPh-4-COOH |
| I-527 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe | OPh-4-COOBn |
| I-528 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe | OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂ |

表 5 4

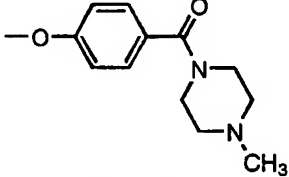
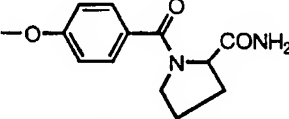
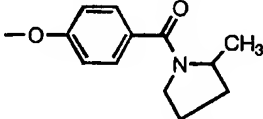
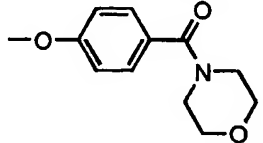
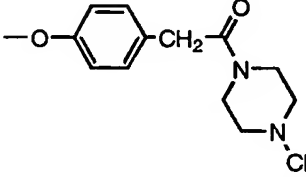
| | | |
|-------|--------------------|--|
| I-529 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe |  |
| I-530 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe |  |
| I-531 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe |  |
| I-532 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe |  |
| I-533 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe | OPh-4-CONHCH ₂ CH=CH ₂ |
| I-534 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe | OPh-4-CONHBn |
| I-535 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe | OPh-4-CONHPh |
| I-536 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe | OPh-4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-537 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe | OPh-4-COOCHPh ₂ |
| I-538 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-539 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe |  |
| I-540 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe | OPh-4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-541 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe | OPh-4-CH=CHCOOH |

表 5 5

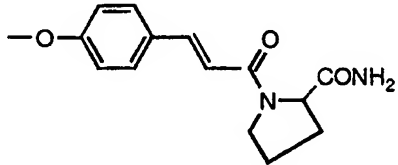
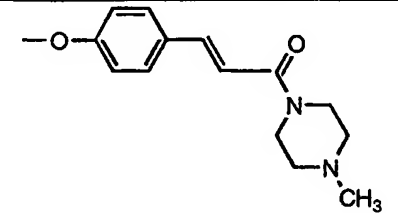
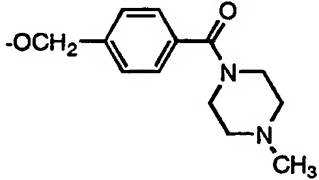
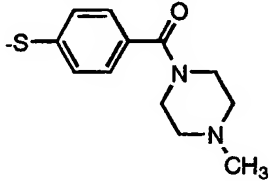
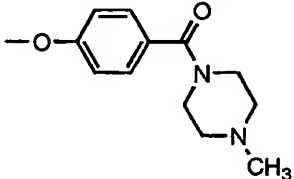
| | | |
|-------|----------------------|--|
| I-542 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe |  |
| I-543 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe |  |
| I-544 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe | OCH ₂ Ph-4-COOH |
| I-545 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe |  |
| I-546 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe | SPh-4-COOH |
| I-547 | CONHCH(Et)Ph-3-OMe |  |
| I-548 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph | OPh-3-COOH |
| I-549 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph | OPh-4-COOH |
| I-550 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph | OPh-4-COOBn |
| I-551 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph | OPh-4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-552 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph |  |

表 5 6

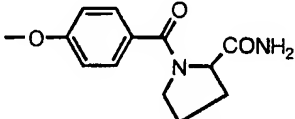
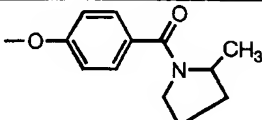
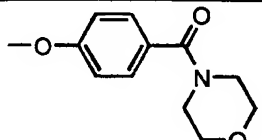
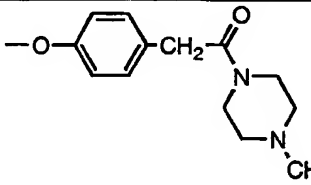
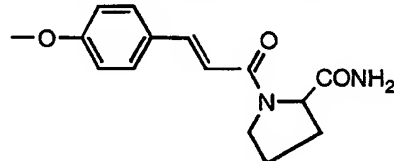
| | | |
|-------|----------------------|--|
| I-553 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph |  |
| I-554 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph |  |
| I-555 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph |  |
| I-556 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph | O ^{Ph} -4-CONHCH ₂ CH=CH ₂ |
| I-557 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph | O ^{Ph} -4-CONHBn |
| I-558 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph | O ^{Ph} -4-CONHPh |
| I-559 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph | O ^{Ph} -4-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-560 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph | O ^{Ph} -4-COOCHPh ₂ |
| I-561 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph | O ^{Ph} -4-CH ₂ COOH |
| I-562 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph |  |
| I-563 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph | O ^{Ph} -4-CH ₂ COO(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| I-564 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph | O ^{Ph} -4-CH=CHCOOH |
| I-565 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph |  |

表 5 7

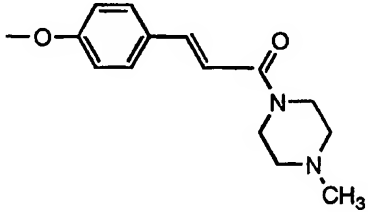
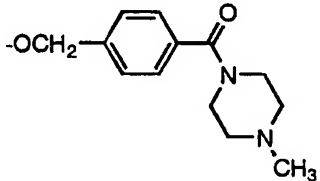
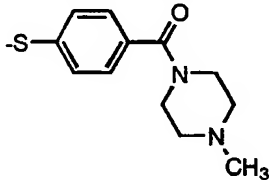
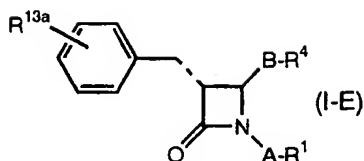
| | | |
|-------|----------------------|---|
| I-566 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph |  |
| I-567 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph | OCH ₂ Ph-4-COOH |
| I-568 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph |  |
| I-569 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph | SPh-4-COOH |
| I-570 | CONHCH(Et)-3,4-MD-Ph |  |

表 5 8



| | A R ¹ | R ^{13a} | B R ⁴ |
|-------|------------------|--------------------|---------------------------------|
| I-571 | CONHCH(Me)Ph | m-NMe ₂ | |
| I-572 | CONHCH(Me)Ph | m-NMe ₂ | |
| I-573 | CONHCH(Me)Ph | m-NMe ₂ | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-574 | CONHCH(Me)Ph | m-NMe ₂ | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-575 | CONHCH(Me)Ph | m-NMe ₂ | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-576 | CONHCH(Me)Ph | p-NHPh | |
| I-577 | CONHCH(Me)Ph | p-NHPh | |
| I-578 | CONHCH(Me)Ph | p-NHPh | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-579 | CONHCH(Me)Ph | p-NHPh | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-580 | CONHCH(Me)Ph | p-NHPh | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-581 | CONHCH(Me)Ph | o-SMe | |

表 5 9

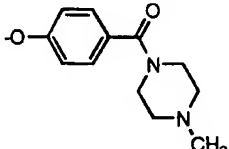
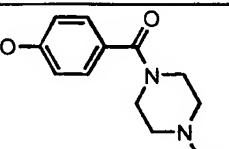
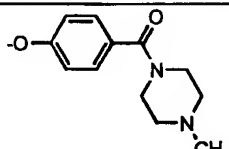
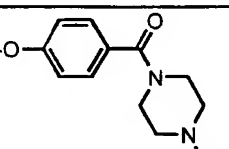
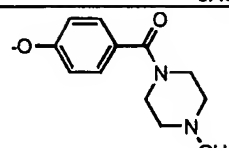
| | | | |
|-------|--------------|-------|---|
| I-582 | CONHCH(Me)Ph | o-SMe |  |
| I-583 | CONHCH(Me)Ph | o-SMe | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-584 | CONHCH(Me)Ph | o-SMe | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-585 | CONHCH(Me)Ph | o-SMe | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-586 | CONHCH(Me)Ph | p-SPh |  |
| I-587 | CONHCH(Me)Ph | p-SPh |  |
| I-588 | CONHCH(Me)Ph | p-SPh | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-589 | CONHCH(Me)Ph | p-SPh | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-590 | CONHCH(Me)Ph | p-SPh | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-591 | CONHCH(Me)Ph | p-Et |  |
| I-592 | CONHCH(Me)Ph | p-Et |  |
| I-593 | CONHCH(Me)Ph | p-Et | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-594 | CONHCH(Me)Ph | p-Et | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-595 | CONHCH(Me)Ph | p-Et | SPh-3-CH ₂ COOH |

表 6 0

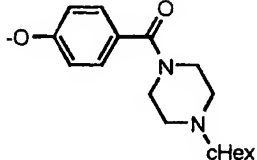
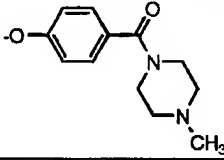
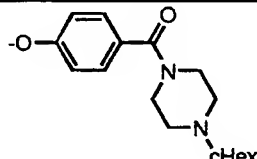
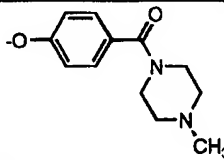
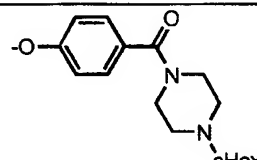
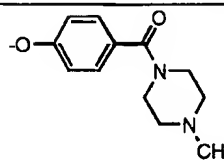
| | | | |
|-------|-----------------------|--------------------|---|
| I-596 | CONHCH(Me)Ph | p-Ph |  |
| I-597 | CONHCH(Me)Ph | p-Ph |  |
| I-598 | CONHCH(Me)Ph | p-Ph | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-599 | CONHCH(Me)Ph | p-Ph | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-600 | CONHCH(Me)Ph | p-Ph | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-601 | CONHCHPh ₂ | m-NMe ₂ |  |
| I-602 | CONHCHPh ₂ | m-NMe ₂ |  |
| I-603 | CONHCHPh ₂ | m-NMe ₂ | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-604 | CONHCHPh ₂ | m-NMe ₂ | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-605 | CONHCHPh ₂ | m-NMe ₂ | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-606 | CONHCHPh ₂ | p-NHPh |  |
| I-607 | CONHCHPh ₂ | p-NHPh |  |
| I-608 | CONHCHPh ₂ | p-NHPh | OPh-4-CH ₂ COOH |

表 6 1

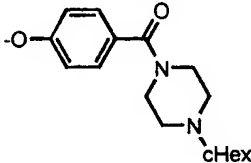
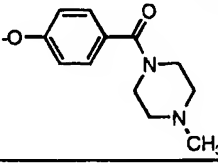
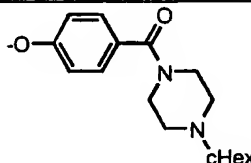
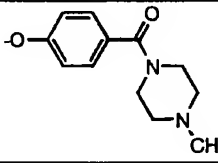
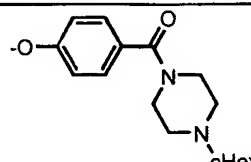
| | | | |
|-------|-----------------------|--------|---|
| I-609 | CONHCHPh ₂ | p-NHPh | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-610 | CONHCHPh ₂ | p-NHPh | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-611 | CONHCHPh ₂ | o-SMe |  |
| I-612 | CONHCHPh ₂ | o-SMe |  |
| I-613 | CONHCHPh ₂ | o-SMe | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-614 | CONHCHPh ₂ | o-SMe | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-615 | CONHCHPh ₂ | o-SMe | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-616 | CONHCHPh ₂ | p-SPh |  |
| I-617 | CONHCHPh ₂ | p-SPh |  |
| I-618 | CONHCHPh ₂ | p-SPh | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-619 | CONHCHPh ₂ | p-SPh | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-620 | CONHCHPh ₂ | p-SPh | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-621 | CONHCHPh ₂ | p-Et |  |

表 6 2

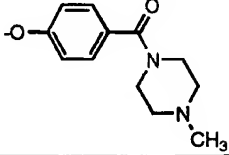
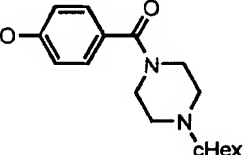
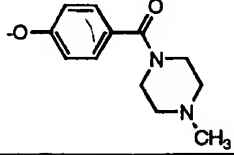
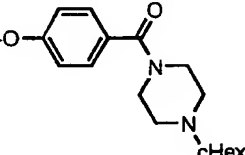
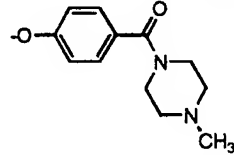
| | | | |
|-------|--|--------------------|---|
| I-622 | CONHCHPh ₂ | p-Et |  |
| I-623 | CONHCHPh ₂ | p-Et | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-624 | CONHCHPh ₂ | p-Et | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-625 | CONHCHPh ₂ | p-Et | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-626 | CONHCHPh ₂ | p-Ph |  |
| I-67 | CONHCHPh ₂ | p-Ph |  |
| I-628 | CONHCHPh ₂ | p-Ph | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-629 | CONHCHPh ₂ | p-Ph | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-630 | CONHCHPh ₂ | p-Ph | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-631 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ |  |
| I-632 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ |  |
| I-633 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-634 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-635 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ | SPh-3-CH ₂ COOH |

表 6 3

| | | | |
|-------|--|--------|---------------------------------|
| I-636 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh | |
| I-637 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh | |
| I-638 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-639 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-640 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-641 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe | |
| I-642 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe | |
| I-643 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-644 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-645 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-646 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh | |
| I-647 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh | |
| I-648 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh | OPh-4-CH ₂ COOH |

表 6 4

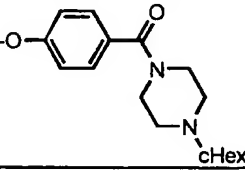
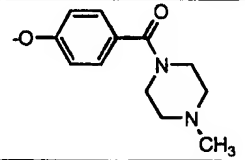
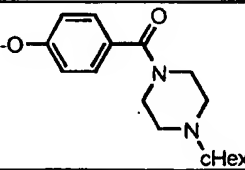
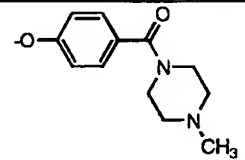
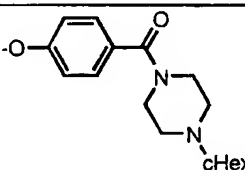
| | | | |
|-------|---|--------------------|---|
| I-649 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-650 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-651 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | p-Et |  |
| I-652 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | p-Et |  |
| I-653 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | p-Et | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-654 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | p-Et | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-655 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | p-Et | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-656 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph |  |
| I-657 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph |  |
| I-658 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-659 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-660 | CONHCH(4-Me-C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-661 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ |  |

表 6 5

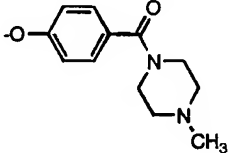
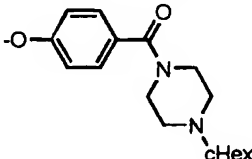
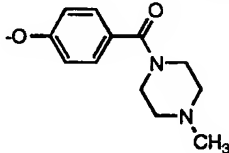
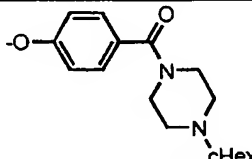
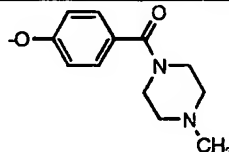
| | | | |
|-------|---|--------------------|---|
| I-662 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ |  |
| I-663 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ | O ⁻ Ph-4-CH ₂ COOH |
| I-664 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ | O ⁻ Ph-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-665 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-666 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh |  |
| I-667 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh |  |
| I-668 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh | O ⁻ Ph-4-CH ₂ COOH |
| I-669 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh | O ⁻ Ph-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-670 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-671 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe |  |
| I-672 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe |  |
| I-673 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe | O ⁻ Ph-4-CH ₂ COOH |
| I-674 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe | O ⁻ Ph-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-675 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe | SPh-3-CH ₂ COOH |

表 6 6

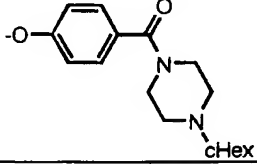
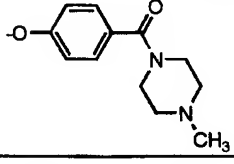
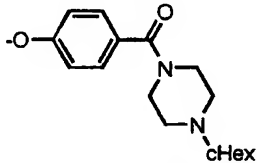
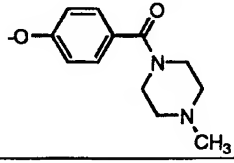
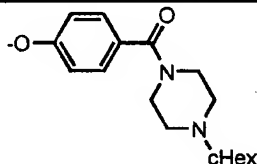
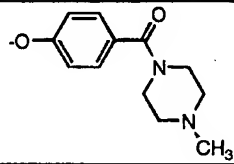
| | | | |
|-------|---|-------|---|
| I-676 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh |  |
| I-677 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh |  |
| I-678 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-679 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-680 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-681 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | p-Et |  |
| I-682 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | p-Et |  |
| I-683 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | p-Et | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-684 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | p-Et | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-685 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | p-Et | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-686 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph |  |
| I-687 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph |  |
| I-688 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph | OPh-4-CH ₂ COOH |

表 6 7

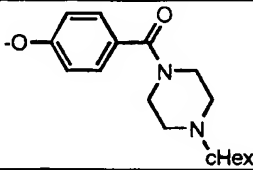
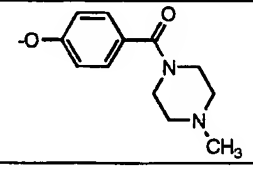
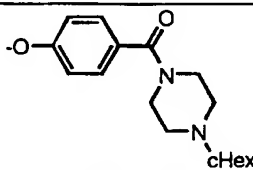
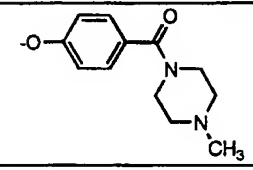
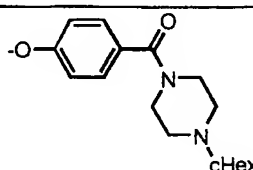
| | | | |
|-------|---|--------------------|---|
| I-689 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-690 | CONHCH(3-OEt-C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-691 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ |  |
| I-692 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ |  |
| I-693 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-694 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-695 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-696 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh |  |
| I-697 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh |  |
| I-698 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-699 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-700 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-701 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe |  |

表 6 8

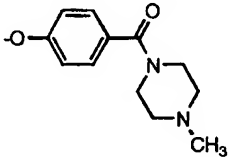
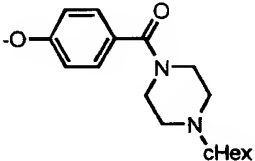
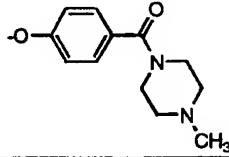
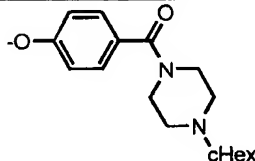
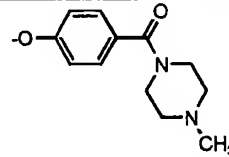
| | | | |
|-------|--|-------|---|
| I-702 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe |  |
| I-703 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-704 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-705 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-706 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh |  |
| I-707 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh |  |
| I-708 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-709 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-710 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-711 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | p-Et |  |
| I-712 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | p-Et |  |
| I-713 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | p-Et | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-714 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | p-Et | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-715 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | p-Et | SPh-3-CH ₂ COOH |

表 6 9

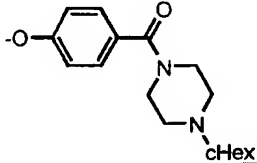
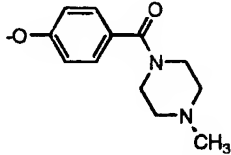
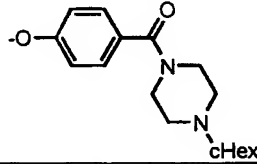
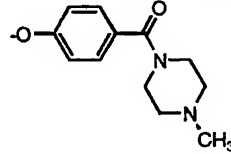
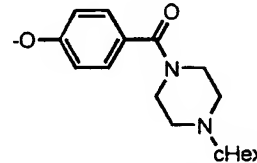
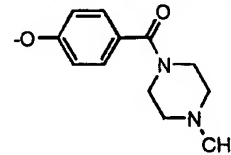
| | | | |
|-------|---|--------------------|---|
| I-716 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph |  |
| I-717 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph |  |
| I-718 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-719 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-720 | CONHCH(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-721 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ |  |
| I-722 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ |  |
| I-723 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-724 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-725 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-726 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh |  |
| I-727 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh |  |
| I-728 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh | OPh-4-CH ₂ COOH |

表 7 0

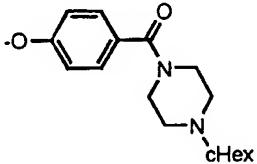
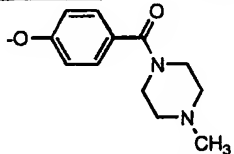
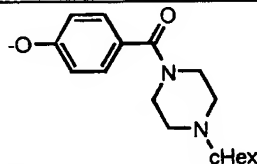
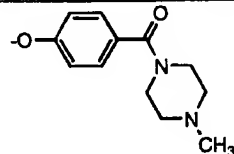
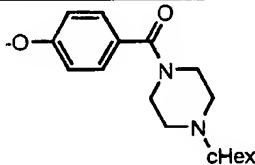
| | | | |
|-------|---|--------|---|
| I-729 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh | O ⁻ Ph-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-730 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-731 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe |  |
| I-732 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe |  |
| I-733 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe | O ⁻ Ph-4-CH ₂ COOH |
| I-734 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe | O ⁻ Ph-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-735 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-736 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh |  |
| I-737 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh |  |
| I-738 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh | O ⁻ Ph-4-CH ₂ COOH |
| I-739 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh | O ⁻ Ph-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-740 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-741 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | p-Et |  |

表 7 1

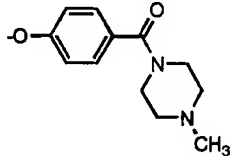
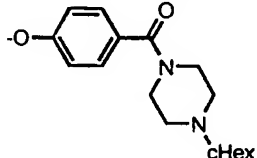
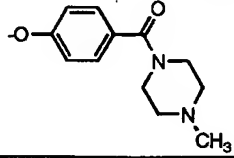
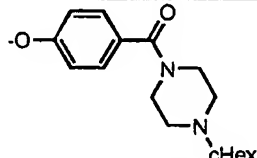
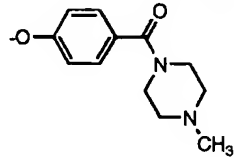
| | | | |
|-------|--|--------------------|---|
| I-742 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | p-Et |  |
| I-743 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | p-Et | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-744 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | p-Et | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-745 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | p-Et | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-746 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph |  |
| I-747 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph |  |
| I-748 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-749 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-750 | CONHCH(4-SMe-C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-751 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ |  |
| I-752 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ |  |
| I-753 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-754 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-755 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | m-NMe ₂ | SPh-3-CH ₂ COOH |

表 7 2

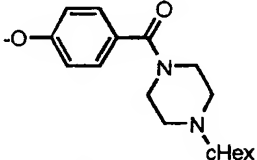
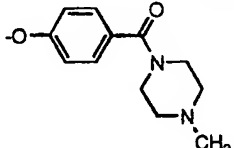
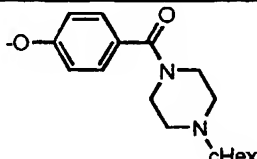
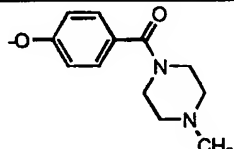
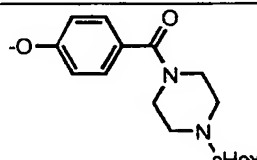
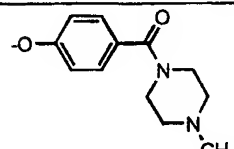
| | | | |
|-------|--|--------|---|
| I-756 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh |  |
| I-757 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh |  |
| I-758 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-759 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-760 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | p-NHPh | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-761 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe |  |
| I-762 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe |  |
| I-763 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-764 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-765 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | o-SMe | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-766 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh |  |
| I-767 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh |  |
| I-768 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh | OPh-4-CH ₂ COOH |

表 7 3

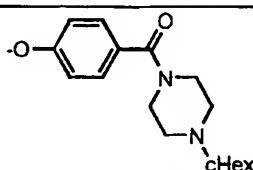
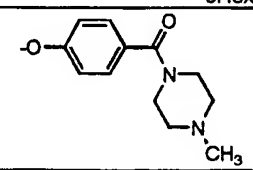
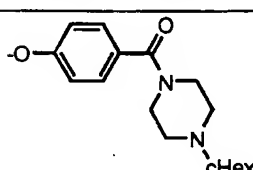
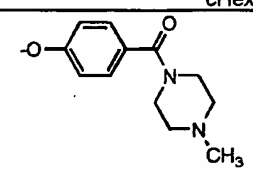
| | | | |
|-------|--|-------|---|
| I-769 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-770 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | p-SPh | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-771 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | p-Et |  |
| I-772 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | p-Et |  |
| I-773 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | p-Et | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-774 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | p-Et | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-775 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | p-Et | SPh-3-CH ₂ COOH |
| I-776 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph |  |
| I-777 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph |  |
| I-778 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph | OPh-4-CH ₂ COOH |
| I-779 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph | OPh-4-CH ₂ CH=CHCOOH |
| I-780 | CONHCH(3-NH ₂ -C ₆ H ₄) ₂ | p-Ph | SPh-3-CH ₂ COOH |

表 7 4

| No. | $\nu_{cm^{-1}}$ | | H^1 |
|------|---|-------------------|--|
| I-1 | CHCl ₃ 1792, 1679 | CDCl ₃ | 2.94-3.20(m, 2H), 3.40-3.49(m, 1H), 5.16(d, J=3.2Hz, 1H), 7.18-8.90(m, 15H) |
| I-2 | CHCl ₃ 1789, 1673 | CDCl ₃ | 2.93-3.18(m, 2H), 3.35-3.44(m, 1H), 5.15(d, J=3.4Hz, 1H), 6.05(s, 2H), 6.83-7.54(m, 13H) |
| I-3 | CHCl ₃ 1792, 1675 | CDCl ₃ | 2.94-3.19(m, 2H), 3.39-3.48(m, 1H), 3.82(s, 3H), 5.15(d, J=3.5Hz, 1H), 7.20-7.50(m, 14H) |
| I-4 | CHCl ₃ 1796, 1728 | CDCl ₃ | 2.94(t, J=7.1Hz, 2H), 3.24-3.33(m, 1H), 4.97(d, J=3.2Hz, 1H), 7.07-7.93(m, 15H) |
| I-5 | CHCl ₃ 1768 | CDCl ₃ | 2.95-3.20(m, 2H), 3.40-3.50(m, 1H), 5.03(d, J=2.7Hz, 1H), 7.06-7.51(m, 15H), 8.40(s, 1H) |
| I-6 | CHCl ₃ 1767 | CDCl ₃ | 2.96-3.20(m, 2H), 3.39-3.48(m, 1H), 3.79(s, 1H), 5.02(d, J=2.6Hz, 1H), 6.84-7.55(m, 14H), 8.27(s, 1H) |
| I-7 | CHCl ₃ 1769 | CDCl ₃ | 2.96-3.20(m, 2H), 3.40-3.51(m, 1H), 5.03(d, J=2.7Hz, 1H), 7.16-7.49(m, 14H), 8.41(s, 1H) |
| I-8 | CHCl ₃ 1769 | CDCl ₃ | 2.97-3.20(m, 2H), 3.42-3.52(m, 1H), 5.03(d, J=2.7Hz, 1H), 7.15-7.50(m, 14H), 8.42(s, 1H) |
| I-9 | CHCl ₃ 1770 | CDCl ₃ | 1.39(t, J=10.7Hz, 3H), 2.95-3.24(m, 2H), 3.43-3.55(m, 1H), 4.36(q, J=10.7Hz, 2H), 5.50(d, J=2.8Hz, 1H), 7.15-8.04(m, 14H), 8.59(s, 1H) |
| I-10 | CHCl ₃ 1768 | CDCl ₃ | 2.34(s, 3H), 2.95-3.20(m, 2H), 3.38-3.5(m, 1H), 5.02(d, J=2.7Hz, 1H), 6.90-7.50(m, 15H), 8.35(s, 1H) |
| I-11 | CHCl ₃ 1769 | CDCl ₃ | 1.40(t, J=7.2Hz, 3H), 2.97-3.22(m, 2H), 3.42-3.52(m, 1H), 4.38(q, J=7.2Hz, 2H), 5.04(d, J=2.7Hz, 1H), 7.15-8.10(m, 14H), 8.50(s, 1H) |
| I-12 | CHCl ₃ 1771 | CDCl ₃ | 2.95-3.22(m, 2H), 3.38-3.47(m, 1H), 3.90(s, 3H), 5.03(d, J=2.7Hz, 1H), 6.85-8.26(m, 14H), 9.01(s, 1H) |
| I-13 | CHCl ₃ 1768, 1707, 1536, 1317 | CDCl ₃ | 2.92-3.18(m, 2H), 3.33-3.42(m, 1H), 4.46-4.51(m, 2H), 4.96(d, J=2.6Hz, 1H), 6.81(br, 1H), 7.15-7.45(m, 15H) |
| I-14 | CHCl ₃ 1769 | CDCl ₃ | 1.51, 1.59(d, J=6.0Hz, 3H), 2.90-3.18(m, 2H), 3.29-3.42(m, 1H), 4.90, 4.93(d, J=2.6Hz, 1H), 5.00-5.16(m, 1H), 6.70-6.80(m, 1H), 7.10-7.50(m, 15H) |
| I-15 | CHCl ₃ | CDCl ₃ | 0.86-1.00(m, 3H), 1.76-1.95(m, 2H), 2.90-3.20(m, 2H), 3.30-3.42(m, 1H), 4.77-4.88(m, 1H), 4.89, 4.93(d, J=2.6Hz, 1H), 6.77-6.84(m, 1H), 7.12-7.48(m, 15H) |
| I-16 | CHCl ₃ 1773 | CDCl ₃ | 2.90-3.20(m, 2H), 3.35-3.45(m, 1H), 3.42, 3.54(s, 3H), 4.95, 4.98(d, J=2.5Hz, 1H), 6.05-6.10(m, 1H), 7.00-7.10(m, 1H), 7.15-7.55(m, 15H) |
| I-17 | CHCl ₃ 1769 | CDCl ₃ | 2.95-3.20(m, 2H), 3.34-3.48(m, 1H), 4.95(d, J=2.6Hz, 1H), 6.21(d, J=8.6Hz, 1H), 7.20-7.45(m, 21H) |
| I-18 | CHCl ₃ 1768 | CDCl ₃ | 0.89, 0.95(t, J=6.0Hz, 3H), 1.75-1.95(m, 2H), 2.90-3.20(m, 2H), 3.30-3.42(m, 1H), 4.77-4.88(m, 1H), 4.89, 4.93(d, J=2.4Hz, 1H), 6.70-6.85(m, 1H), 7.17-7.50(m, 15H) |
| I-19 | CHCl ₃ 1768 | CDCl ₃ | 0.86, 0.94(t, J=6.5Hz, 3H), 1.72-1.90(m, 2H), 2.98-3.18(m, 2H), 3.30-3.45(m, 1H), 4.70-4.84(m, 1H), 4.90, 4.92(d, J=2.5Hz, 1H), 6.78(d, J=7.1Hz, 1H), 7.12-7.50(m, 14H) |
| I-20 | CHCl ₃ 1768 | CDCl ₃ | 0.89, 0.95(t, J=6.5Hz, 3H), 1.75-1.92(m, 2H), 2.90-3.20(m, 2H), 3.30-3.42(m, 1H), 3.79, 3.82(s, 3H), 4.70-4.84(m, 1H), 4.90, 4.93(d, J=2.6Hz, 1H), 6.80(br, 1H), 6.81-7.45(m, 14H) |
| I-21 | CHCl ₃ 1767 | CDCl ₃ | 0.88, 0.93(t, J=6.5Hz, 3H), 1.70-1.90(m, 2H), 2.90-3.18(m, 2H), 3.30-3.42(m, 1H), 4.66-4.78(m, 1H), 4.90, 4.92(d, J=2.6Hz, 1H), 5.94, 5.96(s, 2H), 6.70(br, 1H), 6.70-7.45(m, 14H) |

表 7 5

| No. | $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ | | H^1 |
|------|---------------------------------------|-----------------|---|
| I-22 | CHCl_3 1793 | CDCl_3 | 2.88-3.12(m,2H),3.36-3.45(m,1H),3.79(s,3H), 5.14(d,J=2.8Hz,1H),6.81-7.96(m,14H) |
| I-23 | CHCl_3 1792 | CDCl_3 | 2.92-3.20(m,2H),3.48-3.58(m,1H),3.78(s,3H), 5.19(d,J=3.4Hz,1H),6.85-7.87(m,14H) |
| I-24 | CHCl_3 1795 | CDCl_3 | 2.92-3.18(m,2H),3.38-3.48(m,1H),3.77(s,3H), 5.16(d,J=2.2Hz,1H),6.75-7.87(m,14H) |
| I-25 | CHCl_3 1794 | CDCl_3 | 2.90-3.18(m,2H),3.36-3.48(m,1H), 5.14(d,J=3.5Hz,1H),7.05-7.88(m,14H) |
| I-26 | CHCl_3 1793 | CDCl_3 | 2.32(s,3H),2.90-3.17(m,2H),3.39-3.49(m,1H), 5.15(d,J=3.4Hz,1H),7.02-7.87(m,14H) |
| I-27 | CHCl_3 1794 | CDCl_3 | 2.16-2.28(m,6H),2.88-3.25(m,2H),3.41-3.50(m,1H), 5.14(d,J=3.4Hz,1H),6.90-7.90(m,13H) |
| I-28 | CHCl_3 1794 | CDCl_3 | 2.85-3.15(m,2H),3.33-3.45(m,1H), 5.14(d,J=3.2Hz,1H),5.94(s,2H),6.60-7.78(m,13H) |
| I-29 | CHCl_3 1791 | CDCl_3 | 2.04-2.33(m,12H),2.70-3.60(m,4H),5.39,5.44(s,1H), 6.60-7.80(m,16H) |
| I-30 | CHCl_3 1793 | CDCl_3 | 2.78-3.65(m,2H),3.43,3.89(s,6H),5.3(s,1H), 6.70-7.76(m,18H) |
| I-31 | CHCl_3 1787,1695, 1673 | CDCl_3 | 2.96-3.28(m,2H),3.50-3.68(m,2H), 3.80-3.90(m,1H),7.20-8.18(m,10H) |
| I-32 | CHCl_3 1781 | CDCl_3 | 0.80-1.00(m,3H),1.70-1.90(m,2H),2.30-3.10(m,2H), 3.60-4.15(m,1H),4.35-4.41,4.79-4.85(m,1H), 4.60-4.80(m,1H),6.60-6.80(m,1H),7.05-7.60(m,15H) |
| I-33 | CHCl_3 1788 | CDCl_3 | 0.79,0.87(t,J=14.6Hz,3H),1.74(q,J=14.6Hz,2H), 3.10-3.19(m,2H),4.10-4.20(m,1H),4.35-4.55(m,1H), 4.76,4.79(d,J=2.5Hz,1H),5.93,5.97(s,2H),6.40-6.56 (m,1H),7.10-7.90(m,13H) |

表 7 6

| No. | ν cm ⁻¹ | | H ¹ |
|------|---------------------------|---------------------|--|
| I-34 | CHCl ₃ 1767 | CDCl ₃ | 1.55(d, J=7.0Hz, 3H), 2.90-3.18(m, 2H), 3.34-3.43(m, 1H), 4.91(d, J=2.6Hz, 1H), 4.98-5.16(m, 1H), 6.79(d, J=4.0Hz, 1H), 7.10-7.50(m, 15H) |
| I-35 | CHCl ₃ 1768 | CDCl ₃ | 1.51(d, J=7.0Hz, 3H), 2.93-3.18(m, 2H), 3.25-3.38(m, 1H), 4.94(d, J=2.6Hz, 1H), 5.01-5.15(m, 1H), 6.76(d, J=8.2Hz, 1H), 7.10-7.50(m, 15H) |
| I-36 | CHCl ₃ 1782 | CDCl ₃ | 1.50-1.57(m, 3H), 2.11, 2.12(s, 3H), 3.11-3.16(m, 2H), 3.35-3.48(m, 1H), 4.10-5.08(m, 1H), 6.07, 6.08(d, J=2.5Hz, 1H), 6.66-6.70(m, 1H), 7.15-7.40(m, 10H) |
| I-37 | CHCl ₃ 1781 | DMSO-d ₆ | 1.44(d, J=6.9Hz, 3H), 3.13(d, J=7.8Hz, 2H), 3.73(m, 1H), 4.89(m, 1H), 6.06(s, 1H), 6.89(d, J=8.8Hz, 2H), 7.20-7.40(m, 11H), 7.77(d, J=8.8Hz, 2H), 12.80(br, 1H) |
| I-38 | CHCl ₃ 1780 | CDCl ₃ | 1.54(d, J=7.0Hz, 3H), 1.60-2.80(m, 8H), 5.00(m, 1H), 5.65(d, J=1.2Hz, 1H), 6.80-6.95(m, 3H), 7.15-7.40(m, 12H) |
| I-39 | CHCl ₃ 1779 | CDCl ₃ | 1.53(d, J=7.0Hz, 3H), 2.31(s, 3H), 2.20-2.50(br, 4H), 2.94-3.27(m, 2H), 3.40-3.80(br, 2H), 3.65(m, 1H), 5.02(m, 1H), 5.65(d, J=1.4Hz, 1H), 6.85(d, J=7.8Hz, 1H), 6.91(d, J=8.8Hz, 2H), 7.15-7.40(m, 12H) |
| I-40 | CHCl ₃ 1780 | CDCl ₃ | 1.54(d, J=7.0Hz, 3H), 1.70-2.15(m, 3H), 2.44(m, 1H), 2.94-3.28(m, 2H), 3.50(m, 2H), 3.66(m, 1H), 4.77(m, 1H), 5.01(m, 1H), 5.67(d, J=1.4Hz, 1H), 6.84(d, J=8.2Hz, 1H), 6.91(d, J=8.8Hz, 2H), 7.15-7.45(m, 12H) |
| I-41 | CHCl ₃ 1779 | CDCl ₃ | 0.80-2.20(m, 7H), 1.54(d, J=7.0Hz, 3H), 2.93-3.27(m, 2H), 3.41(m, 2H), 3.64(m, 1H), 5.02(m, 1H), 5.65(d, J=1.2Hz, 1H), 6.86(m, 3H), 7.15-7.40(m, 12H) |
| I-42 | CHCl ₃ 1777 | CDCl ₃ | 1.52(d, J=7.0Hz, 3H), 2.95-3.27(m, 2H), 3.64(m, 1H), 5.00(m, 1H), 5.32(s, 2H), 5.71(d, J=1.4Hz, 1H), 6.81(d, J=8.0Hz, 1H), 6.90(d, J=8.8Hz, 2H), 7.15-7.45(m, 15H), 7.92(d, J=8.8Hz, 2H) |

表 7 7

| No | ν cm ⁻¹ | | H ¹ |
|------|---------------------------|---------------------|---|
| I-43 | CHCl ₃ 1780 | CDCl ₃ | 1.53(d, J=6.9Hz, 3H), 2.95-3.27(m, 2H), 3.40-3.80(m, 9H), 5.01(m, 1H), 5.65(d, J=1.4Hz, 1H), 6.83(d, J=8.0Hz, 1H), 6.91(d, J=8.8Hz, 2H), 7.10-7.40(m, 12H) |
| I-44 | CHCl ₃ 1780 | CDCl ₃ | 1.53(d, J=6.9Hz, 3H), 2.94-3.27(m, 2H), 3.64(m, 1H), 4.06(m, 2H), 5.00(m, 1H), 5.15-5.29(m, 2H), 5.68(d, J=1.4Hz, 1H), 5.60-6.05(m, 2H), 6.83(d, J=8.2Hz, 1H), 6.91(d, J=8.8Hz, 2H), 7.15-7.40(m, 10H), 7.62(d, J=8.8Hz, 2H) |
| I-45 | CHCl ₃ 1780 | CDCl ₃ | 1.53(d, J=7.0Hz, 3H), 2.93-3.27(m, 2H), 3.64(m, 1H), 4.61(d, J=5.5Hz, 2H), 4.99(m, 1H), 5.66(d, J=1.4Hz, 1H), 6.26(br, 1H), 6.81(d, J=8.4Hz, 1H), 6.89(d, J=8.8Hz, 2H), 7.15-7.40(m, 15H), 7.63(d, J=8.8Hz, 2H) |
| I-46 | CHCl ₃ 1780 | CDCl ₃ | 1.53(d, J=7.0Hz, 3H), 2.95-3.28(m, 2H), 3.67(m, 1H), 5.05(m, 1H), 5.67(d, J=1.4Hz, 1H), 6.85(d, J=8.0Hz, 1H), 6.93(d, J=8.8Hz, 2H), 7.10-7.40(m, 13H), 7.59(d, J=8.4Hz, 2H), 7.68(d, J=8.8Hz, 2H), 7.77(br, 1H) |
| I-47 | CHCl ₃ 1781 | CDCl ₃ | 1.53(d, J=7.0Hz, 3H), 2.33(s, 6H), 2.69(t, J=5.7Hz, 2H), 2.96-3.28(m, 2H), 3.65(m, 1H), 5.01(m, 1H), 5.71(d, J=1.4Hz, 1H), 6.81(d, J=8.3Hz, 1H), 6.90(d, J=8.8Hz, 2H), 7.15-7.40(m, 10H), 7.89(d, J=8.8Hz, 2H) |
| I-48 | CHCl ₃ 1780 | CDCl ₃ | 1.53(d, J=7.0Hz, 3H), 2.90-3.18(m, 2H), 3.34-3.43(m, 1H), 4.91(d, J=2.6Hz, 1H), 4.98-5.16(m, 1H), 6.79(d, J=4.0Hz, 1H), 7.10-7.50(m, 15H) |
| I-49 | CHCl ₃ 1777 | DMSO-d ₆ | 1.44(d, J=7.0Hz, 3H), 3.12(d, J=7.7Hz, 2H), 3.47(s, 2H), 3.68(m, 1H), 4.89(m, 1H), 5.87(d, J=1.3Hz, 1H), 6.76(d, J=8.6Hz, 2H), 7.08(d, J=8.8Hz, 2H), 7.20-7.40(m, 11H), 12.30(br, 1H) |
| I-50 | CHCl ₃ 1778 | CDCl ₃ | 1.54(d, J=6.9Hz, 3H), 2.15-2.40(m, 4H), 2.26(s, 3H), 2.93-3.25(m, 2H), 3.42(m, 2H), 3.63(m, 3H), 5.03(m, 1H), 5.61(d, J=1.4Hz, 1H), 6.84(m, 3H), 7.06(d, J=8.6Hz, 2H), 7.15-7.40(m, 10H) |
| I-51 | CHCl ₃ | CDCl ₃ | 1.53(d, J=7.0Hz, 3H), 2.40(s, 6H), 2.61(t, J=5.7Hz, 2H), 2.93-3.25(m, 2H), 3.64(m, 1H), 4.21(t, J=5.7Hz, 2H), 5.01(m, 1H), 5.61(d, J=1.3Hz, 1H), 6.84(m, 3H), 7.11(d, J=8.8Hz, 2H), 7.15-7.45(m, 10H) |
| I-52 | CHCl ₃ 1780 | DMSO-d ₆ | 1.43(d, J=7.0Hz, 3H), 3.12(d, J=7.8Hz, 2H), 3.71(m, 1H), 4.89(m, 1H), 6.02(d, J=1.3Hz, 1H), 6.63(d, J=16.0Hz, 1H), 6.89(d, J=8.7Hz, 2H), 7.20-7.45(m, 11H), 7.51(d, J=16.0Hz, 1H), 7.54(d, J=8.7Hz, 2H) |
| I-53 | CHCl ₃ 1780 | CDCl ₃ | 1.53(d, J=7.0Hz, 3H), 1.70-2.60(m, 4H), 2.95-3.27(m, 2H), 3.55-3.80(m, 3H), 4.75(m, 1H), 5.01(m, 1H), 5.35(br, 1H), 5.67(d, J=1.4Hz, 1H), 6.61(d, J=15.4Hz, 1H), 6.84(d, J=7.9Hz, 1H), 6.91(d, J=8.6Hz, 2H), 7.15-7.45(m, 12H), 7.66(d, J=15.4Hz, 1H) |

表 7 8

| No. | $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ | | H^1 |
|------|-------------------------|-------------------|---|
| I-54 | CHCl_3 1779 | CDCl_3 | 1.53(d, J=6.9Hz, 3H), 2.32(s, 3H), 2.3(m, 4H), 2.95-3.26(m, 2H), 3.60-3.80(m, 5H), 5.01(m, 1H), 5.66(d, J=1.4Hz, 1H), 6.73(d, J=15.4Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.89(d, J=8.7Hz, 2H), 7.10-7.40 (m, 12H), 7.58(d, J=15.4Hz, 1H) |
| I-55 | CHCl_3 1780 | DMSO-d_6 | 1.44(d, J=6.9Hz, 3H), 3.11(d, J=7.9Hz, d), 3.73(m, 1H), 4.89(m, 1H), 5.98(d, J=1.4Hz, d), 7.05-7.40(m, 13H), 7.60(m, 2H), 13.05(br, 1H) |
| I-56 | CHCl_3 1779 | CDCl_3 | 1.53(d, J=7.0Hz, 3H), 2.31(s, 3H), 2.20-2.50(m, 4H), 2.93-3.25(m, 2H), 3.30-3.50(br, 2H), 4.99(m, 1H), 5.64(d, J=1.4Hz, 1H), 6.84(d, J=7.7Hz, 1H), 6.94-7.10(m, 3H), 7.15-7.40(m, 10H) |
| I-57 | CHCl_3 1772 | DMSO-d_6 | 1.44(d, J=7.0Hz, 3H), 3.08(d, J=8.0Hz, d), 3.58(m, 1H), 4.90(m, 1H), 5.39(d, J=2.8Hz, d), 7.05-7.40(m, 11H), 7.46(d, J=8.4Hz, 2H), 7.83(d, J=8.4Hz, 2H) |
| I-58 | CHCl_3 1771 | CDCl_3 | 1.54(d, J=6.9Hz, 3H), 2.32(s, 6H), 2.20-2.50(br, 4H), 2.92-3.20(m, 2H), 3.30-3.90(br, 4H), 3.46(m, 1H), 4.93(d, J=2.6Hz, 1H), 5.04(m, 1H), 6.81(d, J=8.4Hz, 1H), 7.10-7.40(m, 12H) 7.48(d, J=8.3Hz, 2H) |
| I-59 | CHCl_3 1773 | CDCl_3 | 1.55(d, J=7.0Hz, 3H), 2.81-3.17(m, 2H), 3.47-3.56(m, 1H), 4.82(d, J=13.1Hz, 1H), 4.99(d, J=13.1Hz, d), 4.94-5.10(m, 1H), 5.15(d, 1H, J=1.8Hz), 6.94(d, J=8.2Hz, 1H), 7.10-7.40(m, 12H), 8.01(d, J=8.2Hz, 2H) |
| I-60 | CHCl_3 1772 | CDCl_3 | 1.54(d, J=7.0Hz, 3H), 2.20-2.60(m, 4H), 2.32(s, 3H), 2.81-3.16(m, 2H), 3.30-3.90(m, 5H), 4.75(d, J=12.6Hz, 1H), 4.94-5.10(m, 1H), 5.15(d, J=1.7Hz, 1H), 6.94(d, J=7.9Hz, 1H), 7.10-7.40(m, 14H) |
| I-61 | CHCl_3 1780 | DMSO-d_6 | 1.44(d, J=7.0Hz, 3H), 2.80-3.15(m, 2H), 4.08(m, 1H), 4.86(m, 1H), 6.27(d, J=4.5Hz, d), 7.10-7.40(m, 13H), 7.84(d, J=8.6Hz, 2H), 12.60-12.90(br, 1H) |
| I-62 | CHCl_3 1778 | CDCl_3 | 1.54(d, J=6.9Hz, 3H), 2.31(s, 3H), 2.39(br, 4H), 3.16-3.25(m, 2H), 3.30-3.90(br, 4H), 3.80-3.91(m, 1H), 5.05(m, 1H), 6.06(d, J=4.5Hz, 1H), 6.89(d, J=7.8Hz, 1H), 7.11-7.40(m, 14H) |

表 7 9

| No. | | H ¹ |
|------|-------------------|--|
| I-63 | CDCl ₃ | 1.50-1.56(m,3H),2.87-3.20(m,2H),3.30-3.50(m,1H), 3.69,3.75(s,3H),4.48(m,1H),5.00-5.20(m,1H), 6.78-7.50(m,15H) |
| I-64 | CDCl ₃ | 1.51-1.57(m,3H),2.87-3.18(m,2H),3.30-3.45(m,1H), 4.89-4.93(m,1H),5.00-5.18(m,1H),6.73-6.80(m,1H), 7.15-7.50(m,14H) |
| I-65 | CDCl ₃ | 1.50-1.56(m,3H),2.80-3.10(m,2H),3.25-3.40(m,1H), 4.91(m,1H),5.00-5.18(m,1H),5.94(m,2H),6.61-7.55(m,14H) |

表 8 0

| No. | | H ¹ |
|------|-------------------|--|
| I-66 | CDCl ₃ | 1.54(d, J=6.9Hz, 3H), 3.10-3.33(m, 2H), 3.82-3.93(m, 1H), 6.13(d, J=4.6Hz, 1H), 6.85(d, J=8.0Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.14-7.46(m, 22H), 8.07(d, J=9.0Hz, 2H) |
| I-67 | CDCl ₃ | 1.54(d, J=7.0Hz, 3H), 3.18-3.28(m, 2H), 3.40-3.80(m, 8H), 3.80-3.92(m, 1H), 4.96-5.12(m, 1H), 6.06(d, J=4.6Hz, 1H), 6.88(d, J=8.0Hz, 1H), 7.10-7.40(m, 14H) |
| I-68 | CDCl ₃ | 1.54(d, J=7.0Hz, 3H), 3.10-3.33(m, 2H), 3.80-3.92(m, 1H), 4.67(d, J=5.8Hz, 1H), 4.96-5.11(m, 1H), 6.09(d, J=4.7Hz, 1H), 6.34-6.44(m, 1H), 6.86(d, J=8.2Hz, 1H), 7.00-7.47(m, 16H), 7.72(d, J=8.8Hz, 2H) |
| I-69 | CDCl ₃ | 1.54(d, J=6.8Hz, 3H), 3.00-3.32(m, 2H), 3.81-3.92(m, 1H), 4.96-5.11(m, 1H), 5.33(s, 2H), 6.11(d, J=4.7Hz, 1H), 6.84(d, J=7.8Hz, 1H), 7.10-7.47(m, 17H), 8.00(d, J=8.8Hz, 2H) |
| I-70 | CDCl ₃ | 1.00-1.20(m, 3H), 1.54(d, J=7.0Hz, 3H), 3.05-3.60(m, 4H), 3.79-3.90(m, 1H), 4.45-4.80(m, 2H), 4.96-5.12(m, 1H), 6.04(d, J=4.6Hz, 1H), 6.87(d, J=8.3Hz, 1H), 7.10-7.47(m, 19H) |
| I-71 | CDCl ₃ | 1.54(d, J=6.9Hz, 3H), 1.64(d, J=6.6Hz, 3H), 3.09-3.30(m, 2H), 3.80-3.92(m, 1H), 4.97-5.11(m, 1H), 6.02-6.14(m, 2H), 6.85(d, J=8.4Hz, 1H), 7.10-7.45(m, 17H), 8.00(d, J=9.0Hz, 2H) |
| I-72 | CDCl ₃ | 1.54(d, J=7.0Hz, 3H), 3.10-3.43(m, 2H), 3.81-3.92(m, 1H), 4.97-5.11(m, 1H), 5.22(s, 2H), 5.97(s, 2H), 6.11(d, J=4.6Hz, 1H), 6.78-6.95(m, 4H), 7.08-7.40(m, 12H), 7.97(d, J=9.0Hz, 2H) |
| I-73 | CDCl ₃ | 1.54(d, J=7.0Hz, 3H), 3.12-3.33(m, 2H), 3.81-3.94(m, 1H), 4.96-5.11(m, 1H), 6.11(d, J=4.6Hz, 1H), 6.28(d, J=3.7Hz, 1H), 6.84-6.95(m, 4H), 7.10-7.40(m, 14H), 7.75(d, J=8.9Hz, 2H), 7.83(d, J=3.7Hz, 1H) |
| I-74 | CDCl ₃ | 1.54(d, J=7.0Hz, 3H), 3.16-3.30(m, 2H), 3.89-3.91(m, 1H), 5.00-5.26(m, 4H), 6.08(d, J=4.6Hz, 1H), 6.45(d, J=7.9Hz, 1H), 6.86(d, J=7.7Hz, 4H), 6.98-7.08(m, 2H), 7.13(d, J=8.8Hz, 2H), 7.15-7.40(m, 18H), 7.63(d, J=8.8Hz, 2H) |
| I-75 | CDCl ₃ | 1.54(d, J=7.0Hz, 3H), 3.10-3.32(m, 2H), 3.83-3.94(m, 1H), 4.96-5.12(m, 1H), 5.35(s, 2H), 6.14(d, J=4.6Hz, 1H), 6.85(d, J=8.0Hz, 1H), 7.15-7.45(m, 14H), 8.02(d, J=9.0Hz, 2H), 8.62(d, J=6.1Hz, 2H) |
| I-76 | CDCl ₃ | 1.54(d, J=6.9Hz, 3H), 2.25-2.50(m, 4H), 3.19-3.25(m, 2H), 3.43(s, 2H), 3.20-3.90(m, 5H), 4.95-5.12(m, 1H), 5.94(s, 2H), 6.05(d, J=4.6Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 6.88(d, J=8.0Hz, 1H), 7.10-7.45(m, 16H) |

表 8 1

| No. | | H ¹ |
|------|-------------------------------|---|
| I-77 | CDCl ₃ | 1.54(d, J=7.0Hz, 3H), 3.08-3.40(m, 4H), 3.80-3.91(m, 1H), 3.91-4.40(m, 1H), 4.90-5.10(m, 2H), 6.07(d, J=4.7Hz, 1H), 6.55(d, J=3.5Hz, 1H), 6.88(d, J=8.0Hz, 1H), 7.08(d, J=8.8Hz, 2H), 7.15-7.40(m, 15H), 7.58(d, J=8.8Hz, 2H) |
| I-78 | CDCl ₃ | 1.53(d, J=7.0Hz, 3H), 3.10-3.31(m, 2H), 3.81-3.92(m, 1H), 4.96-5.11(m, 1H), 5.40(s, 2H), 6.12(d, J=4.4Hz, 1H), 6.84(d, J=7.8Hz, 1H), 7.02-7.52(m, 16H), 7.99(d, J=9.2Hz, 2H) |
| I-79 | CDCl ₃ (300MHz) | 1.54(d, J=6.9Hz, 3H), 3.13-3.29(m, 2H), 3.83-3.91(m, 1H), 4.98-5.08(m, 1H), 5.32(s, 2H), 6.12(d, J=4.8Hz, 1H), 6.85(d, J=8.1Hz, 1H), 6.98-7.40(m, 16H), 8.00(d, J=9.0Hz, 2H) |
| I-80 | DMSO-d ₆ | 1.45(d, J=6.9Hz, 3H), 2.96-3.13(m, 2H), 4.03-4.10(m, 1H), 4.85-4.96(m, 1H), 6.27(d, J=4.5Hz, 1H), 7.16-7.40(m, 13H), 7.86(d, J=9.3Hz, 2H), 12.75(brs, 1H) |
| I-81 | CDCl ₃ | 1.54(d, J=7.0Hz, 3H), 2.32(s, 3H), 2.30-2.50(m, 4H), 3.20-3.27(m, 2H), 3.30-3.88(m, 5H), 4.96-5.11(m, 1H), 6.02(d, J=4.6Hz, 1H), 6.92(d, J=8.0Hz, 1H), 7.10-7.40(m, 14H) |
| I-82 | CDCl ₃ | 1.10-1.35(m, 4H), 1.54(d, J=6.9Hz, 3H), 1.60-1.90(m, 6H), 2.20-2.40(m, 1H), 2.40-2.70(m, 4H), 3.20-3.30(m, 2H), 3.30-3.80(m, 5H), 4.96-5.12(m, 1H), 6.01(d, J=4.7Hz, 1H), 6.91(d, J=8.2Hz, 1H), 7.10-7.40(m, 14H) |
| I-83 | CDCl ₃ | 1.55(d, J=7.0Hz, 3H), 1.40-2.10(m, 11H), 2.40-3.10(m, 8H), 3.20-3.30(m, 2H), 3.75-3.90(m, 1H), 4.95-5.12(m, 1H), 6.02(d, J=4.5Hz, 1H), 6.91(d, J=8.0Hz, 1H), 7.10-7.40(m, 14H) |
| I-84 | CDCl ₃ | 1.53(d, J=7.0Hz, 3H), 3.12-3.44(m, 2H), 3.78-3.89(m, 1H), 5.33(s, 2H), 6.07(d, J=4.6Hz, 1H), 6.88(d, J=8.3Hz, 1H), 7.10-7.50(m, 17H), 8.01(d, J=8.9Hz, 2H) |
| I-85 | CDCl ₃ | 1.52(d, J=7.0Hz, 3H), 3.09-3.32(m, 2H), 3.86-3.97(m, 1H), 5.02-5.17(m, 1H), 5.43(d, J=5.6Hz, 1H), 6.88(d, J=8.3Hz, 1H), 7.20-7.45(m, 13H), 7.52-7.64(m, 2H) |

表 8 2

| No. | | H ¹ |
|------|---------------------|---|
| I-86 | DMSO-d ₆ | 1.45(d, J=7.0Hz, 3H), 3.15(d, J=8.0Hz, 2H), 3.67-3.76(m, 1H), 4.76-4.94(m, 1H), 6.07(d, J=1.3Hz, 1H), 6.85(d, J=8.8Hz, 2H), 7.20-7.40(m, 11H), 7.74(d, J=8.8Hz, 2H), 12.80(brs, 1H) |
| I-87 | CDCl ₃ | 1.54(d, J=7.0Hz, 3H), 2.32(s, 3H), 2.20-2.55(m, 4H), 2.97-3.90(m, 7H), 4.96-5.11(m, 1H), 5.70(d, J=1.2Hz, 1H), 6.83(d, J=7.8Hz, 1H), 6.88(d, J=8.6Hz, 2H), 7.18-7.41(m, 12H) |
| I-88 | DMSO-d ₆ | 1.44(d, J=6.9Hz, 3H), 3.13(d, J=7.8Hz, 2H), 3.69-3.77(m, 1H), 4.81-4.97(m, 1H), 6.06(d, J=1.2Hz, 1H), 6.89(d, J=8.8Hz, 2H), 7.15-7.45(m, 11H), 7.77(d, J=8.8Hz, 2H), 12.73(brs, 1H) |
| I-89 | CDCl ₃ | 1.54(d, J=7.0Hz, 3H), 2.31(s, 3H), 2.25-2.50(m, 4H), 2.94-3.90(m, 7H), 4.94-5.09(m, 1H), 5.65(d, J=1.4Hz, 1H), 6.85(d, J=7.8Hz, 1H), 6.91(d, J=8.8Hz, 2H), 7.15-7.40(m, 12H) |

表 8 3

| No. | | H ¹ |
|------|---------------------|---|
| I-90 | DMSO-d ₆ | 1.45(d, J=7.0Hz, 3H), 2.98-3.15(m, 2H), 4.00-4.12(m, 1H), 4.85-5.00(m, 1H), 6.27(d, J=4.7Hz, 1H), 7.10-7.48(m, 13H), 7.86(d, J=8.6Hz, 2H), 12.70(brs, 1H) |
| I-91 | CDCl ₃ | 1.54(d, J=6.8Hz, 3H), 2.32(s, 3H), 2.25-2.50(m, 4H), 3.15-3.90(m, 7H), 4.95-5.14(m, 1H), 6.02(d, J=4.8Hz, 1H), 6.92(d, J=8.2Hz, 1H), 7.10-7.40(m, 14H) |

表 8 4

| No. | | H ¹ |
|-------|-------------------|---|
| I-92 | CDCl ₃ | 1.53(d, J=6.9Hz, 3H), 2.94-3.25(m, 2H), 3.59-3.68(m, 1H), 4.95-5.10(m, 1H), 5.65(d, J=1.4Hz, 1H), 6.80-7.05(m, 4H), 7.15-7.40(m, 12H) |
| I-93 | CDCl ₃ | 1.54(d, J=7.0Hz, 3H), 2.88-3.26(m, 2H), 3.59-3.68(m, 1H), 4.94-5.10(m, 1H), 5.52(d, J=1.4Hz, 1H), 6.76-7.00(m, 5H), 7.15-7.40(m, 10H) |
| I-94 | CDCl ₃ | 1.53(d, J=7.0Hz, 3H), 2.97-3.28(m, 2H), 3.57-3.67(m, 1H), 4.96-5.12(m, 1H), 5.69(d, J=1.4Hz, 1H), 6.75-7.05(m, 4H), 7.15-7.40(m, 12H) |
| I-95 | CDCl ₃ | 1.51-1.59(m, 3H), 2.94-3.31(m, 2H), 3.59-3.70(m, 1H), 4.94-5.10(m, 1H), 5.50-6.00(m, 3H), 6.75-7.00(m, 3H), 7.15-7.40(m, 10H), 7.60-7.75(m, 2H) |
| I-96 | CDCl ₃ | 1.55(d, J=7.0Hz, 3H), 2.88-3.19(m, 2H), 3.36-3.45(m, 1H), 4.87(d, J=2.8Hz, 1H), 4.96-5.14(m, 1H), 6.79(d, J=8.9Hz, 1H), 7.16-7.40(m, 14H) |
| I-97 | CDCl ₃ | 1.55(d, J=7.0Hz, 3H), 2.87-3.18(m, 2H), 3.33-3.43(m, 1H), 4.85(d, J=2.7Hz, 1H), 4.96-5.14(m, 1H), 6.79(d, J=8.2Hz, 1H), 6.93-7.05(m, 2H), 7.15-7.45(m, 12H) |
| I-98 | CDCl ₃ | 1.55(d, J=6.9Hz, 3H), 2.87-3.15(m, 2H), 3.29-3.38(m, 1H), 3.80(s, 3H), 4.82(d, J=2.6Hz, 1H), 4.99-5.11(m, 1H), 6.70-6.87(m, 3H), 7.10-7.40(m, 12H) |
| I-99 | CDCl ₃ | 1.52(d, J=7.0Hz, 3H), 2.92-3.20(m, 2H), 3.28-3.37(m, 1H), 4.88(d, J=2.6Hz, 1H), 4.99-5.14(m, 1H), 6.76(d, J=8.0Hz, 1H), 6.83-6.95(m, 2H), 7.15-7.45(m, 12H) |
| I-100 | CDCl ₃ | 1.51(d, J=6.9Hz, 3H), 2.92-3.17(m, 2H), 3.25-3.34(m, 1H), 3.37(s, 3H), 4.85(d, J=2.5Hz, 1H), 5.01-5.16(m, 1H), 6.65-6.80(m, 3H), 7.15-7.45(m, 12H) |
| I-101 | CDCl ₃ | 1.48-1.56(m, 3H), 2.10-2.20(m, 3H), 2.89-3.19(m, 2H), 3.28-3.42(m, 1H), 4.84-4.89(m, 1H), 4.90-5.24(m, 1H), 6.74-6.81(m, 1H), 7.10-7.50(m, 15H) |

表 8 5

| No. | | H ¹ |
|-------|---------------------|---|
| I-102 | DMSO-d ₆ | 1.45(d, J=7.0Hz,3H), 3.09(d, J=8.2Hz,2H), 3.58-3.66(m,1H), 3.70(s,3H), 4.77-4.92(m,1H), 6.00(d, J=1.2Hz,1H), 6.85-6.98(m,4H), 7.20-7.40(m,8H), 7.76(d, J=8.9Hz,2H), 12.76(brs,1H) |
| I-103 | CDCl ₃ | 1.53(d, J=7.0Hz,3H), 2.93-3.27(m,2H), 3.59-3.67(m,1H), 3.66(s,3H), 4.95-5.10(m,1H), 5.79(d, J=1.3Hz,1H), 6.78-8.05(m,25H) |
| I-104 | CDCl ₃ | 1.54(d, J=7.0Hz,3H), 2.32(s,3H), 2.25-2.50(m,4H), 2.95-3.28(m,2H), 3.30-3.80(m,5H), 3.67(s,3H), 4.95-5.10(m,1H), 5.72(d, J=1.2Hz,1H), 6.79-6.94(m,5H), 7.10-7.40(m,9H) |
| I-105 | CDCl ₃ | 1.53(d, J=6.9Hz,3H), 2.93-3.29(m,2H), 3.68(s,3H), 3.60-3.70(m,1H), 4.94-5.05(m,1H), 5.34(s,2H), 5.80(d, J=1.2Hz,1H), 6.79-7.00(m,5H), 7.14-7.40(m,10H), 7.95(d, J=9.0Hz,2H), 8.63(d, J=6.0Hz,2H) |
| I-106 | CDCl ₃ | 1.52(d, J=7.0Hz,3H), 2.92-3.27(m,2H), 3.58-3.70(m,1H), 3.67(s,3H), 4.93-5.10(m,1H), 5.34(s,2H), 5.78(d, J=1.3Hz,1H), 6.75-7.00(m,5H), 7.12-7.50(m,13H), 7.92(d, J=9.0Hz,2H) |
| I-107 | CDCl ₃ | 1.53(d, J=6.9Hz,3H), 2.92-3.28(m,2H), 3.68(s,3H), 3.40-4.00(m,9H), 4.96-5.11(m,1H), 5.74(d, J=1.3Hz,1H), 6.55(t, J=4.8Hz,1H), 6.79-6.96(m,5H), 7.10-7.40(m,9H), 8.33(d, J=4.8Hz,2H) |
| I-108 | CDCl ₃ | 1.10-1.35(m,4H), 1.53(d, J=6.9Hz,3H), 1.60-1.90(m,6H), 2.20-2.40(m,1H), 2.40-2.65(m,4H), 2.91-3.26(m,2H), 3.30-3.90(m,5H), 3.66(s,3H), 4.95-5.10(m,1H), 5.72(d, J=1.4Hz,1H), 6.77-6.95(m,5H), 7.10-7.40(m,9H) |
| I-109 | DMSO-d ₆ | 1.43(d, J=6.8Hz,3H), 2.95-3.20(m,2H), 3.59-3.74(m,1H), 3.69(s,3H), 4.80-4.96(m,1H), 5.99(s,1H), 6.87-7.00(m,4H), 7.15-7.40(m,8H), 7.79(d, J=8.8Hz,2H), 12.75(brs,1H) |
| I-110 | CDCl ₃ | 1.53(d, J=6.8Hz,3H), 2.96-3.29(m,2H), 3.57-3.63(m,1H), 3.69(s,3H), 4.95-5.10(m,1H), 5.83(d, J=1.2Hz,1H), 6.75-8.00(m,5H) |
| I-111 | CDCl ₃ | 1.54(d, J=6.9Hz,3H), 2.31(s,3H), 2.25-2.50(m,4H), 2.95-3.28(m,2H), 3.30-3.75(m,5H), 3.70(s,3H), 4.95-5.04(m,1H), 5.77(d, J=1.3Hz,1H), 6.81-6.94(m,5H), 7.15-7.40(m,9H) |

表 8 6

| No. | | H ¹ |
|-------|---------------------|--|
| I-112 | CDCl ₃ | 1.53(d, J=7.0Hz, 3H), 2.95-3.30(m, 2H), 3.56-3.63(m, 1H), 3.69(s, 3H), 4.95-5.10(m, 1H), 5.32(s, 2H), 5.82(d, J=1.3Hz, 1H), 6.85-6.96(m, 5H), 7.10-7.48(m, 12H), 7.95(d, J=9.0Hz, 2H) |
| I-113 | CDCl ₃ | 0.92(t, J=7.4Hz, 3H), 1.75-1.90(m, 2H), 2.93-3.27(m, 2H), 3.60-3.69(m, 1H), 3.66(s, 3H), 4.71-4.83(m, 1H), 5.79(d, J=1.3Hz, 1H), 6.77-6.95(m, 5H), 7.10-7.40(m, 8H), 7.91(d, J=8.8Hz, 2H) |
| I-114 | CDCl ₃ | 0.91(t, J=7.4Hz, 3H), 1.78-1.92(m, 2H), 2.92-3.26(m, 2H), 3.60-3.70(m, 1H), 3.64(s, 3H), 4.70-4.81(m, 1H), 5.78(d, J=1.3Hz, 1H), 6.70-8.00(m, 25H) |
| I-115 | CDCl ₃ | 0.89(t, J=7.4Hz, 3H), 1.78-1.89(m, 2H), 2.97-3.33(m, 2H), 3.58-3.67(m, 1H), 3.72(s, 3H), 4.72-4.84(m, 1H), 5.85(d, J=1.3Hz, 1H), 6.80-6.90(m, 5H), 7.17-7.40(m, 8H), 7.90(d, J=8.8Hz, 2H) |
| I-116 | CDCl ₃ | 0.89(t, J=7.4Hz, 3H), 1.78-1.92(m, 2H), 2.97-3.31(m, 2H), 3.58-3.65(m, 1H), 3.70(s, 3H), 4.72-4.85(m, 1H), 5.83(d, J=1.3Hz, 1H), 6.80-8.00(m, 25H) |
| I-117 | CDCl ₃ | 0.91(t, J=7.2Hz, 3H), 1.20-1.40(m, 2H), 1.70-1.85(m, 2H), 2.92-3.32(m, 2H), 3.55-3.70(m, 1H), 3.65, 3.70(s, 3H), 4.68-4.80(m, 1H), 5.75, 5.82(d, J=1.5Hz, 1H), 5.93, 5.95(s, 2H), 6.73-8.00(m, 23H) |
| I-118 | DMSO-d ₆ | 0.80-0.93(m, 3H), 1.10-1.45(m, 2H), 1.53-1.80(m, 2H), 3.00-3.15(m, 2H), 3.56-3.75(m, 4H), 4.52-4.70(m, 1H), 5.94-6.05(m, 3H), 6.74-7.00(m, 7H), 7.15-7.35(m, 3H), 7.72-7.83(m, 2H), 12.75(brs, 1H) |
| I-119 | CDCl ₃ | 0.92(t, J=7.1Hz, 3H), 1.10-1.45(m, 6H), 1.58-1.80(m, 8H), 2.20-2.70(m, 5H), 2.90-3.90(m, 10H), 4.68-4.80(m, 1H), 5.69-5.76(m, 1H), 5.92-5.97(m, 2H), 6.72-6.95(m, 7H), 7.12-7.30(m, 5H) |
| I-120 | CDCl ₃ | 0.92(t, J=7.1Hz, 3H), 1.15-1.45(m, 2H), 1.65-1.76(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.26-2.50(m, 4H), 2.90-3.95(m, 10H), 4.68-4.83(m, 1H), 5.69-5.76(m, 1H), 5.90-6.00(m, 2H), 6.70-6.95(m, 7H), 7.10-7.30(m, 5H) |
| I-121 | CDCl ₃ | 0.92(t, J=7.2Hz, 3H), 1.20-2.00(m, 17H), 2.35-3.32(m, 8H), 3.67-3.80(m, 4H), 4.69-4.82(m, 1H), 5.68-5.77(m, 1H), 5.90-6.00(m, 2H), 6.72-6.95(m, 8H), 7.12-7.40(m, 4H) |

表 8 7

| No. | | H ¹ |
|-------|---------------------|---|
| I-122 | CDCl ₃ | 2.97-3.34(m,2H),3.09(s,3H),3.62-3.75(m,4H), 4.80-5.10(m,2H),5.85(d,J=1.0Hz,1H),6.83-7.50(m,12H), 7.93(d,J=9.0Hz,2H) |
| I-123 | CDCl ₃ | 3.07(s,3H),2.95-3.35(m,2H),3.60-3.70(m,1H),3.70(s,3H), 4.95(br,2H),5.83(d,J=1.2Hz,1H),6.78-8.02(m,25H) |
| I-124 | CDCl ₃ | 1.22-1.40(m,4H),2.94-3.30(m,2H),3.58-3.63(m,1H), 3.67(s,3H),5.80(d,J=1.3Hz,1H),6.80-8.20(m,25H) |
| I-125 | DMSO-d ₆ | 1.10-1.40(m,4H),3.00-3.20(m,2H),3.57-3.67(m,1H), 3.70(s,3H),5.98(d,J=1.2Hz,1H),6.85-7.00(m,4H), 7.10-7.35(m,7H),7.74-7.80(m,3H),12.76(brs,1H) |
| I-126 | DMSO-d ₆ | 3.02-3.18(m,2H),3.62-3.75(m,4H),5.99-6.08(m,2H), 6.84-7.00(m,4H),7.16-7.45(m,12H),7.70-7.84(m,3H), 12.7(brs,1H) |

表 8 8

| No. | | H ¹ |
|-------|---------------------|--|
| I-127 | DMSO-d ₆ | 1.45(d, J=6.8Hz, 3H), 2.98(d, J=8.2Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 3.98-4.10(m, 1H), 4.82-4.99(m, 1H), 6.25(d, J=4.5Hz, 1H), 6.72-6.94(m, 2H), 7.10-7.40(m, 10H), 7.88(d, J=8.8Hz, 2H), 12.73(brs, 1H) |
| I-128 | CDCl ₃ | 1.53(d, J=7.0Hz, 3H), 3.19(d, J=7.7Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 3.94-4.04(m, 1H), 4.95-5.16(m, 1H), 6.04(d, J=4.7Hz, 1H), 6.78-6.92(m, 3H), 7.08(s, 1H), 7.10-7.45(m, 19H), 8.07(d, J=9.0Hz, 2H) |
| I-129 | CDCl ₃ | 1.53(d, J=7.0Hz, 3H), 2.32(s, 3H), 2.25-2.50(m, 4H), 3.20(d, J=7.8Hz, 2H), 3.30-3.90(m, 4H), 3.80(s, 3H), 3.90-4.02(m, 1H), 4.97-5.10(m, 1H), 5.97(d, J=4.6Hz, 1H), 6.78-6.88(m, 2H), 6.92(d, J=8.0Hz, 1H), 7.10-7.40(m, 11H) |
| I-130 | CDCl ₃ | 1.44(d, J=6.8Hz, 3H), 2.96(d, J=8.4Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 3.98-4.12(m, 1H), 4.76-4.94(m, 1H), 6.26(d, J=4.7Hz, 1H), 6.72-6.95(m, 2H), 7.08-7.42(m, 10H), 7.85(d, J=8.8Hz, 2H), 12.75(brs, 1H) |
| I-131 | CDCl ₃ | 1.53(d, J=7.0Hz, 3H), 3.18(d, J=7.7Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 3.95-4.08(m, 1H), 4.95-5.12(m, 1H), 6.09(d, J=4.7Hz, 1H), 6.75-6.90(m, 3H), 7.08(s, 1H), 7.10-7.45(m, 19H), 8.07(d, J=9.0Hz, 2H) |
| I-132 | CDCl ₃ | 1.53(d, J=6.9Hz, 3H), 2.31(s, 3H), 2.35-2.50(m, 4H), 3.18(d, J=7.9Hz, 2H), 3.30-3.90(m, 4H), 3.80(s, 3H), 3.94-4.05(m, 1H), 4.97-5.12(m, 1H), 6.02(d, J=4.6Hz, 1H), 6.78-6.92(m, 3H), 7.10-7.40(m, 11H) |
| I-133 | CDCl ₃ | 1.52(d, J=6.9Hz, 3H), 3.16(d, J=7.9Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 3.95-4.07(m, 1H), 4.95-5.11(m, 1H), 5.33(s, 2H), 6.08(d, J=4.6Hz, 1H), 6.76-6.90(m, 3H), 7.10-7.47(m, 14H), 8.00(d, J=9.0Hz, 2H) |
| I-134 | DMSO-d ₆ | 1.45(d, J=7.0Hz, 3H), 2.64(s, 3H), 2.90-3.15(m, 6H), 3.48-3.80(m, 4H), 3.76(s, 3H), 3.99-4.10(m, 1H), 4.77-4.93(m, 1H), 6.21(d, J=4.4Hz, 1H), 6.72-6.83(m, 1H), 6.92(d, J=7.6Hz, 1H), 7.08-7.42(m, 12H) |

表 8 9

| No. | | H ¹ |
|-------|-------------------|---|
| I-135 | CDCl ₃ | 0.92(t, J=7.4Hz, 3H), 1.28(t, J=7.0Hz, 3H), 1.77-1.95(m, 2H), 2.91-3.32(m, 2H), 3.65-3.74(m, 1H), 3.93(q, J=7.0Hz, 2H), 4.70-4.84(m, 1H), 5.78(d, J=1.3Hz, 1H), 6.77-7.00(m, 5H), 7.12-7.40(m, 7H), 7.90(d, J=8.9Hz, 2H) |
| I-136 | CDCl ₃ | 0.91(t, J=7.3Hz, 3H), 1.27(t, J=7.0Hz, 3H), 1.76-1.95(m, 2H), 2.90-3.31(m, 2H), 3.62-3.74(m, 1H), 3.92(q, J=7.0Hz, 2H), 4.69-4.83(m, 1H), 5.76(d, J=1.3Hz, 1H), 6.84-6.96(m, 5H), 7.07(s, 1H), 7.12-7.48(m, 17H), 7.96(d, J=9.0Hz, 2H) |
| I-137 | CDCl ₃ | 0.92(t, J=7.4Hz, 3H), 1.10-1.40(m, 7H), 1.55-1.96(m, 8H), 2.20-2.70(m, 5H), 2.88-4.00(m, 9H), 4.71-4.83(m, 1H), 5.69(d, J=1.3Hz, 1H), 6.76-7.00(m, 5H), 7.12-7.40(m, 10H) |
| I-138 | CDCl ₃ | 0.89(t, J=7.4Hz, 3H), 1.32(t, J=7.0Hz, 3H), 1.78-1.95(m, 2H), 2.96-3.38(m, 2H), 3.62-3.72(m, 1H), 3.97(q, J=7.0Hz, 2H), 4.70-4.85(m, 1H), 5.84(d, J=1.2Hz, 1H), 6.78-6.98(m, 5H), 7.15-7.40(m, 7H), 7.89(d, J=8.8Hz, 2H) |
| I-139 | CDCl ₃ | 0.88(t, J=7.4Hz, 3H), 1.31(t, J=7.0Hz, 3H), 1.76-1.93(m, 2H), 2.94-3.36(m, 2H), 3.60-3.71(m, 1H), 3.95(q, J=7.0Hz, 2H), 4.71-4.83(m, 1H), 5.81(d, J=1.2Hz, 1H), 6.78-6.98(m, 5H), 7.07(s, 1H), 7.14-7.46(m, 17H), 7.96(d, J=9.0Hz, 2H) |
| I-140 | CDCl ₃ | 0.80-0.94(m, 6H), 1.00-1.92(m, 6H), 2.91-3.34(m, 2H), 3.66-3.75(m, 1H), 3.86-4.00(m, 2H), 4.66-4.86(m, 1H), 5.75-5.78(m, 1H), 6.77-7.40(m, 12H), 7.90(d, J=8.6Hz, 2H) |
| I-141 | CDCl ₃ | 0.80-1.94(m, 9H), 2.90-3.33(m, 2H), 3.64-3.76(m, 1H), 3.84-4.00(m, 2H), 5.74-5.76(m, 1H), 6.73-7.45(m, 23H), 7.96(d, J=8.7Hz, 2H) |
| I-142 | CDCl ₃ | 0.80(t, J=6.8Hz, 3H), 0.89(t, J=7.0Hz, 3H), 0.95-1.96(m, 3H), 1.32(t, J=7.0Hz, 3H), 2.96-3.40(m, 2H), 3.62-3.73(m, 1H), 3.90-4.04(m, 2H), 4.68-4.88(m, 1H), 5.83(s, 1H), 6.82-7.40(m, 12H), 7.89(d, J=8.8Hz, 2H) |
| I-143 | CDCl ₃ | 0.77-1.95(m, 9H), 2.95-3.40(m, 2H), 3.62-3.70(m, 1H), 3.90-4.04(m, 2H), 5.81(s, 1H), 6.80-7.45(m, 23H), 7.96(d, J=8.4Hz, 2H) |

表 9 0

| No. | | H ¹ |
|-------|--------------------------------|---|
| I-144 | CDCl ₃ | 1.29(t, J=7.0Hz, 3H), 2.94-3.37(m, 2H), 3.66-3.76(m, 1H), 3.95(q, J=7.0Hz, 2H), 5.84(d, J=1.3Hz, 1H), 6.16(d, J=8.4Hz, 1H), 6.79-6.95(m, 4H), 7.15-7.40(m, 13H), 7.91(d, J=8.9Hz, 2H) |
| I-145 | CDCl ₃ (300MHz) | 1.04-2.20(m, 11H), 2.20-2.32(m, 2H), 2.60-4.40(m, 14H), 5.77(d, J=1.2Hz, 1H), 6.13(d, J=8.1Hz, 1H), 6.84(d, J=8.1Hz, 1H), 6.87-6.93(m, 3H), 7.16-7.40(m, 15H) |
| I-146 | CDCl ₃ | 1.28(t, J=7.0Hz, 3H), 2.94-3.36(m, 2H), 3.65-3.75(m, 1H), 3.94(q, J=7.0Hz, 2H), 5.83(d, J=1.3Hz, 1H), 6.15(d, J=8.6Hz, 1H), 6.77-7.00(m, 4H), 7.07(s, 1H), 7.12-7.48(m, 23H), 7.96(d, J=9.0Hz, 2H) |
| I-147 | CDCl ₃ | 1.26(t, J=7.0Hz, 3H), 2.90-3.32(m, 2H), 3.64-3.72(m, 1H), 3.90(q, J=7.0Hz, 2H), 4.02-4.10(m, 2H), 4.25-4.34(m, 1H), 5.74(d, J=1.3Hz, 1H), 5.83-5.95(m, 1H), 6.13(d, J=8.2Hz, 1H), 6.74-6.90(m, 4H), 7.20-7.45(m, 26H) |
| I-148 | CDCl ₃ | 1.30(t, J=7.0Hz, 3H), 2.93-3.34(m, 2H), 3.40-3.76(m, 9H), 3.90-4.00(m, 2H), 5.76(d, J=1.4Hz, 1H), 6.15(d, J=8.4Hz, 1H), 6.80-6.95(m, 4H), 7.15-7.40(m, 15H) |
| I-149 | CDCl ₃ | 1.30(t, J=7.0Hz, 3H), 2.93-3.34(m, 2H), 3.66-3.75(m, 1H), 3.95(q, J=7.0Hz, 2H), 5.80(d, J=1.4Hz, 1H), 6.10-7.00(m, 7H), 7.25-7.40(m, 23H), 7.65(d, J=8.8Hz, 2H) |
| I-150 | CDCl ₃ (300MHz) | 1.29(t, J=6.9Hz, 3H), 2.53-2.60(m, 4H), 2.75(t, J=6.0Hz, 2H), 3.01(dd, J=8.7, 14.3Hz, 1H), 3.30(dd, J=5.7, 14.4Hz, 1H), 3.67-3.75(m, 5H), 3.90-4.01(m, 2H), 4.42(t, J=6.0Hz, 2H), 5.82(d, J=1.5Hz, 1H), 6.14(d, J=8.7Hz, 1H), 6.86-6.96(m, 4H), 7.15-7.39(m, 13H), 7.84-7.90(m, 2H) |
| I-151 | CDCl ₃ (300MHz) | 1.08-1.20(m, 3H), 2.84-2.97(m, 1H), 3.11-3.24(m, 1H), 3.57-3.66(m, 1H), 3.72-3.86(m, 2H), 5.74-5.81(m, 1H), 6.14(d, J=8.7Hz, 1H), 6.56-6.82(m, 4H), 7.04-7.40(m, 17H), 7.62-7.74(m, 2H), 7.86-7.98(m, 2H) |
| I-152 | CD ₃ OD (300MHz) | 1.25-1.42(m, 3H), 2.99-3.13(m, 1H), 3.22-3.30(m, 1H), 3.72-3.80(m, 1H), 3.94-4.20(m, 2H), 5.93-6.22(m, 2H), 6.73-7.87(m, 18H) |
| I-153 | CDCl ₃ (300MHz) | 1.22(s, 9H), 1.29(t, J=7.2Hz, 3H), 3.01(dd, J=8.7, 14.3Hz, 1H), 3.30(dd, J=6.0, 14.3Hz, 1H), 3.70(ddd, J=1.2, 6.0, 8.9Hz, 1H), 3.90-4.01(m, 2H), 5.83(d, J=1.2Hz, 1H), 5.96(s, 2H), 6.14(d, J=8.7Hz, 1H), 6.80-6.96(m, 4H), 7.15-7.38(m, 13H), 7.86-7.93(m, 2H) |

表 9 1

| No. | | H ¹ |
|-------|-------------------------------|--|
| I-154 | DMSO-d ₆ | 1.22(t, J=7.0Hz, 3H), 2.96-3.18(m, 2H), 3.47(s, 2H), 3.60-3.70(m, 1H), 3.95(q, J=7.0Hz, 2H), 5.87(d, J=1.4Hz, 1H), 6.04(d, J=8.0Hz, 1H), 6.75(d, J=8.6Hz, 2H), 6.80-7.00(m, 2H), 7.07(d, J=8.6Hz, 2H), 7.15-7.60(m, 12H), 7.72(d, J=8.0Hz, 1H), 12.26(brs, 1H) |
| I-155 | DMSO-d ₆ | 1.22(t, J=6.9Hz, 3H), 3.02-3.15(m, 2H), 3.64-3.73(m, 1H), 3.96(q, J=6.9Hz, 2H), 6.00(d, J=1.2Hz, 1H), 6.03(d, J=8.0Hz, 1H), 6.39(d, J=16.0Hz, 1H), 6.82-6.96(m, 4H), 7.16-7.60(m, 15H), 7.74(d, J=8.0Hz, 1H), 12.30(brs, 1H) |
| I-156 | CDCl ₃ (300MHz) | 1.30(t, J=6.9Hz, 3H), 3.01(dd, J=8.4, 14.1Hz, 1H), 3.33(dd, J=8.7, 14.1Hz, 1H), 3.73(ddd, J=1.2, 5.7, 8.7Hz, 1H), 3.91-4.01(m, 2H), 5.89(d, J=1.2Hz, 1H), 6.08(d, J=8.7Hz, 1H), 6.82-6.94(m, 4H), 7.10-7.35(m, 11H), 7.90-7.96(m, 2H) |
| I-157 | CDCl ₃ (300MHz) | 1.29(t, J=6.9Hz, 3H), 3.00(dd, J=8.7, 14.3Hz, 1H), 3.31(dd, J=5.4, 14.0Hz, 1H), 3.72(ddd, J=1.2, 5.7, 8.4Hz, 1H), 3.91-4.01(m, 2H), 5.83(d, J=1.2Hz, 1H), 6.07(d, J=8.1Hz, 1H), 6.80-6.97(m, 4H), 7.06-7.43(m, 22H), 7.96-8.01(m, 2H) |
| I-158 | DMSO-d ₆ | 1.23(t, J=6.8Hz, 3H), 2.26(s, 3H), 2.28(s, 3H), 3.00-3.15(m, 2H), 3.66-3.74(m, 1H), 3.95(q, J=6.8Hz, 2H), 5.92(d, J=8.0Hz, 1H), 6.03(d, J=1.3Hz, 1H), 6.82-7.00(m, 4H), 7.20-7.30(m, 10H), 7.61(d, J=8.0Hz, 1H), 7.77(d, J=8.8Hz, 2H), 12.70(brs, 1H) |
| I-159 | CDCl ₃ (300MHz) | 1.30(t, J=7.2Hz, 3H), 3.01(dd, J=8.4, 14.3Hz, 1H), 3.33(dd, J=6.0, 14.1Hz, 1H), 3.73(ddd, J=1.2, 5.7, 8.7Hz, 1H), 3.91-4.01(m, 2H), 5.85(d, J=1.5Hz, 1H), 6.11(d, J=8.1Hz, 1H), 6.82-6.95(m, 4H), 6.99-7.08(m, 4H), 7.12-7.30(m, 7H), 7.89-7.96(m, 2H) |
| I-160 | DMSO-d ₆ | 1.21(t, J=7.0Hz, 3H), 3.00-3.15(m, 2H), 3.62-3.75(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.96(q, J=7.0Hz, 2H), 5.91(d, J=8.1Hz, 1H), 6.03(s, 1H), 6.82-7.00(m, 8H), 7.13-7.30(m, 6H), 7.59(d, J=8.1Hz, 1H), 7.77(d, J=8.8Hz, 2H), 12.76(brs, 1H) |

表 9 2

| No. | | H ¹ |
|-------|---------------------|---|
| I-161 | CDCl ₃ | 0.94(t, J=7.5Hz, 3H) 1.60-1.79(m, 2H), 2.95-3.56(m, 2H), 3.68-3.79(m, 1H), 3.84(d, J=6.5Hz, 2H), 5.83(d, J=1.3Hz, 1H), 6.16(d, J=8.5Hz, 1H), 6.50-6.95(m, 4H), 7.15-7.40(m, 13H), 7.90(d, J=8.8Hz, 2H) |
| I-162 | DMSO-d ₆ | 0.88(t, J=7.3Hz, 3H), 1.50-1.71(m, 2H), 3.00-3.20(m, 2H), 3.60-3.75(m, 1H), 3.86(t, J=6.3Hz, 2H), 6.00-6.10(m, 2H), 6.80-7.00(m, 4H), 7.16-7.42(m, 12H), 7.77(d, J=8.7Hz, 2H), 12.73(brs, 1H) |
| I-163 | DMSO-d ₆ | 1.21(d, J=6.9Hz, 3H), 1.26(d, J=6.1Hz, 3H), 2.90-3.50(m, 2H), 3.68-3.77(m, 1H), 4.45-4.60(m, 2H), 5.83(d, J=1.2Hz, 1H), 6.16(d, J=8.4Hz, 1H), 6.80-6.95(m, 4H), 7.15-7.40(m, 13H), 7.89(d, J=8.8Hz, 2H) |

表 9 3

| No. | | H ¹ |
|-------|---------------------|---|
| I-164 | DMSO-d ₆ | 1.23(s, 3H), 1.42(d, J=7.0Hz, 3H), 3.03-3.24(m, 2H), 4.75-4.91(m, 1H), 5.96(s, 1H), 7.00(d, J=8.8Hz, 2H), 7.25-7.40(m, 11H), 7.86(d, J=8.8Hz, 2H) |
| I-165 | CDCl ₃ | 1.42(s, 3H), 1.51(d, J=7.0Hz, 3H), 2.32(s, 3H), 2.20-2.50(m, 4H), 2.89-3.17(m, 2H), 3.30-3.90(m, 4H), 4.89-5.05(m, 1H), 5.65(s, 1H), 6.79(d, J=8.0Hz, 1H), 6.98(d, J=8.8Hz, 2H), 7.10-7.40(m, 12H) |
| I-166 | DMSO-d ₆ | 1.10(t, J=7.4Hz, 3H), 1.41(d, J=6.9Hz, 3H), 1.55-1.95(m, 2H), 3.05-3.23(m, 2H), 4.72-4.90(m, 1H), 5.88(s, 1H), 7.05(d, J=8.8Hz, 2H), 7.20-7.40(m, 11H), 7.87(d, J=8.8Hz, 2H), 12.77(brs, 1H) |
| I-167 | CDCl ₃ | 1.19(t, J=7.4Hz, 3H), 1.50(d, J=6.9Hz, 3H), 1.74-2.12(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.28-2.50(m, 4H), 2.90-3.19(m, 2H), 3.30-3.90(m, 4H), 4.86-5.02(m, 1H), 5.61(s, 1H), 6.81(d, J=8.1Hz, 1H), 7.02(d, J=8.8Hz, 2H), 7.10-7.40(m, 12H) |
| I-168 | DMSO-d ₆ | 1.07(t, J=7.4Hz, 3H), 1.40(d, J=7.0Hz, 3H), 1.50-1.90(m, 2H), 3.07-3.26(m, 2H), 4.70-4.85(m, 1H), 5.93(s, 1H), 7.00(d, J=8.8Hz, 2H), 7.15-7.40(m, 11H), 7.84(d, J=8.8Hz, 2H), 12.76(brs, 1H) |
| I-169 | CDCl ₃ | 1.17(t, J=7.4Hz, 3H), 1.48(d, J=7.0Hz, 3H), 1.68-2.15(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.20-2.60(m, 4H), 2.94-3.21(m, 2H), 3.30-3.90(m, 4H), 4.88-5.03(m, 1H), 5.67(s, 1H), 6.78(d, J=8.1Hz, 1H), 7.01(d, J=8.7Hz, 2H), 7.15-7.40(m, 12H) |

表 9 4

| No. | | H ¹ |
|-------|---------------------|--|
| I-170 | DMSO-d ₆ | 1.30(s,3H), 1.45(d,J=7.0Hz,3H), 2.74-3.23(m,2H), 4.82-4.90(m,1H), 6.10(s,1H), 7.19-7.50(m,13H), 7.93(d,J=8.8Hz,2H), 12.75(brs,1H) |
| I-171 | CDCl ₃ | 1.33(s,3H), 1.55(d,J=6.9Hz,3H), 2.32(s,3H), 2.30-2.50(m,4H), 2.93-3.23(m,2H), 3.40-3.90(m,4H), 4.97-5.13(m,1H), 5.72(s,1H), 6.90(d,J=7.8Hz,1H), 7.15-7.45(m,14H) |

表 9 5

| No. | | H ¹ |
|-------|---------------------|--|
| I-172 | DMSO-d ₆ | 0.91(t,J=7.4Hz,3H), 1.45(d,J=7.0Hz,3H), 1.60-1.74(m,2H), 2.88-3.27(m,2H), 4.68-4.95(m,1H), 6.18(s,1H), 7.15-7.45(m,13H), 7.92(d,J=8.9Hz,2H), 12.76(brs,1H) |
| I-173 | CDCl ₃ | 0.97(t,J=7.4Hz,3H), 1.55(d,J=7.0Hz,3H), 1.60-1.80(m,2H), 2.32(s,3H), 2.30-2.50(m,4H), 3.00-3.90(m,4H), 4.97-5.12(m,1H), 5.81(s,1H), 6.93(d,J=7.8Hz,1H), 7.20-7.45(m,14H) |
| I-174 | DMSO-d ₆ | 0.86(t,J=7.2Hz,3H), 1.45(d,J=7.0Hz,3H), 1.56-1.70(m,2H), 2.98-3.28(m,2H), 4.83-4.98(m,1H), 6.19(s,1H), 7.18-7.48(m,13H), 7.94(d,J=8.9Hz,2H) |
| I-175 | CDCl ₃ | 0.92(t,J=7.4Hz,3H), 1.54(d,J=7.0Hz,3H), 1.60-1.75(m,2H), 2.32(s,3H), 2.30-2.50(m,4H), 3.02-3.90(m,4H), 4.97-5.12(m,1H), 5.76(s,1H), 6.97(d,J=7.9Hz,1H), 7.20-7.45(m,14H) |
| I-176 | CDCl ₃ | 0.90(t,J=7.4Hz,3H), 0.98(t,J=7.2Hz,3H), 1.64-1.95(m,4H), 2.98-3.37(m,2H), 4.74-4.86(m,1H), 5.88(s,1H), 6.93(d,J=8.3Hz,1H), 7.09(s,1H), 7.20-7.46(m,22H), 8.13(d,J=8.9Hz,2H) |
| I-177 | CDCl ₃ | 0.91(t,J=7.4Hz,3H), 1.01(t,J=7.3Hz,3H), 1.66-1.96(m,4H), 2.96-3.38(m,2H), 4.76-4.88(m,1H), 5.93(s,1H), 6.97(d,J=8.2Hz,1H), 7.20-7.42(m,12H), 8.06(d,J=8.8Hz,2H) |
| I-178 | CDCl ₃ | 0.86-1.02(m,6H), 1.60-1.78(m,2H), 1.80-1.95(m,2H), 2.30-2.52(m,4H), 2.32(s,3H), 3.00-3.38(m,2H), 3.40-3.80(m,4H), 4.75-4.87(m,1H), 5.81(s,1H), 6.98(d,J=8.3Hz,1H), 7.20-7.45(m,14H) |
| I-179 | CDCl ₃ | 0.85-0.95(m,6H), 1.58-1.94(m,4H), 3.02-3.40(m,2H), 4.71-4.84(m,1H), 5.82(s,1H), 6.98(d,J=8.3Hz,1H), 7.09(s,1H), 7.20-7.46(m,22H), 8.14(d,J=8.9Hz,2H) |
| I-180 | CDCl ₃ | 0.87-0.97(m,6H), 1.62-1.94(m,4H), 3.01-3.41(m,2H), 4.73-4.85(m,1H), 5.85(s,1H), 7.00(d,J=8.6Hz,1H), 7.20-7.40(m,12H), 8.08(d,J=8.8Hz,2H) |
| I-181 | CDCl ₃ | 0.86-0.97(m,6H), 1.59-1.72(m,2H), 1.78-1.94(m,2H), 2.30-2.50(m,4H), 2.32(s,3H), 3.03-3.41(m,2H), 3.41-3.80(m,4H), 4.72-4.85(m,1H), 5.74(s,1H), 7.02(d,J=8.2Hz,1H), 7.20-7.45(m,14H) |

表 9 6

| No. | | H ¹ |
|-------|-------------------|---|
| I-182 | CDCl ₃ | 1.51(d, J=7.0Hz,3H),2.02-2.24(m,2H),2.65-2.92(m,2H), 3.30-3.40(m,1H),4.93-5.09(m,1H),5.60(d,J=1.3Hz,1H), 6.84(d,J=8.4Hz,1H),7.08-7.45(m,23H),8.09(d,J=8.8Hz,2H) |
| I-183 | CDCl ₃ | 1.52(d, J=6.9Hz,3H),2.07-2.27(m,2H),2.66-2.94(m,2H), 3.32-3.41(m,1H),4.90-5.10(m,1H),5.61(d,J=1.2Hz,1H), 6.86(d,J=8.1Hz,1H),7.15-7.40(m,12H),8.04(d,J=8.8Hz,2H) |
| I-184 | CDCl ₃ | 1.55(d, J=6.9Hz,3H),2.08-2.32(m,2H),2.68-2.94(m,2H), 3.29-3.39(m,1H),4.94-5.12(m,1H),5.67(d,J=1.4Hz,1H), 6.81(d,J=8.0Hz,1H),7.08-7.46(m,23H),8.08(d,J=8.9Hz,2H) |
| I-185 | CDCl ₃ | 1.55(d, J=7.0Hz,3H),2.10-2.30(m,2H),2.69-2.97(m,2H), 3.30-3.40(m,1H),4.90-5.12(m,1H),5.69(d,J=1.4Hz,1H), 6.83(d,J=8.0Hz,1H),7.10-7.40(m,12H),8.03(d,J=8.9Hz,2H) |

試験例 1 キマーゼ酵素阻害活性

(1) 化合物 (I) の調製

化合物 (I) はジメチルスルフォキサイド (DMSO) を用いて 10^{-2} M となるように溶解した。活性測定のために持ち込む DMSO 濃度は 1 % とした。

5 (2) キマーゼ阻害活性の測定

緩衝液 (0.1 M Tris-HCl, 1.8 M NaCl pH 8.0) 中に、DMSO に溶解した化合物 (I) と精製したヒトキマーゼ (高井ら、Clinica Chimica Acta 265, 1997, 13-20) を加え 37 °C で 30 分間処理した後、基質として Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-pNA (バッケム社 (BACHE
10 M Feinchemikalien AG) 製) を 0.5 mM になるように添加し、37 °C で酵素反応を行なった。

反応後、溶液の吸光度 (405 nm) を測定し、その阻害率を算出した。

(3) 結果

化合物 (I) のヒトキマーゼ阻害活性の 50 % 阻害濃度 (IC_{50}) を以下の表
15 97 に示す。

表 9 7

| 化合物No. | IC ₅₀ (nM) |
|---------|-----------------------|
| I - 3 6 | 4.2 |
| I - 3 7 | 11 |
| I - 3 8 | 2.2 |
| I - 3 9 | 0.46 |
| I - 4 0 | 0.7 |
| I - 4 1 | 1.9 |
| I - 4 3 | 1.08 |
| I - 4 4 | 3.8 |
| I - 4 5 | 20 |
| I - 4 6 | 31 |
| I - 4 7 | 3.0 |
| I - 4 9 | 4.3 |
| I - 5 0 | 1.13 |
| I - 5 1 | 30 |
| I - 5 2 | 5.2 |
| I - 5 3 | 3.0 |
| I - 5 4 | 3.5 |
| I - 5 5 | 17 |
| I - 5 6 | 2.95 |
| I - 5 7 | 24 |
| I - 5 8 | 5.7 |
| I - 6 1 | 0.33 |
| I - 6 2 | 0.17 |
| I - 6 7 | 0.18 |
| I - 6 8 | 0.68 |
| I - 6 9 | 16.2 |
| I - 7 0 | 1.28 |
| I - 7 1 | 19.0 |
| I - 7 3 | 0.92 |
| I - 7 4 | 8.6 |
| I - 7 5 | 1.2 |
| I - 7 6 | 2.4 |
| I - 7 7 | 0.26 |
| I - 8 1 | 13.0 |
| I - 8 5 | 2.4 |
| I - 8 7 | 0.8 |

| | |
|-----------|------|
| I - 8 9 | 18.5 |
| I - 9 5 | 16.0 |
| I - 1 0 2 | 1.0 |
| I - 1 0 4 | 0.19 |
| I - 1 0 5 | 2.8 |
| I - 1 0 7 | 0.68 |
| I - 1 0 8 | 0.48 |
| I - 1 1 1 | 11.0 |
| I - 1 1 3 | 0.5 |
| I - 1 1 5 | 18.0 |
| I - 1 1 8 | 2.25 |
| I - 1 1 9 | 2.1 |
| I - 1 2 0 | 0.26 |
| I - 1 2 1 | 0.29 |
| I - 1 2 5 | 19.0 |
| I - 1 2 6 | 2.95 |
| I - 1 2 9 | 1.02 |
| I - 1 3 0 | 1.18 |
| I - 1 3 2 | 0.25 |
| I - 1 3 4 | 0.1 |
| I - 1 3 5 | 2.1 |
| I - 1 3 7 | 3.4 |
| I - 1 4 0 | 10.0 |
| I - 1 4 4 | 3.1 |
| I - 1 4 5 | 10.8 |
| I - 1 4 8 | 0.55 |
| I - 1 5 0 | 5.4 |
| I - 1 5 1 | 4.6 |
| I - 1 5 2 | 4.1 |
| I - 1 5 4 | 2.5 |
| I - 1 5 5 | 3.8 |
| I - 1 5 8 | 8.2 |
| I - 1 5 9 | 14.5 |
| I - 1 6 0 | 15.0 |
| I - 1 6 1 | 18.0 |
| I - 1 7 2 | 115 |
| I - 1 7 3 | 190 |

表 9 7 より、本発明に係る化合物がキマーゼ阻害作用を有していることが分
 5 る。

試験例 2 サイトカイン産生抑制活性

- ヘパリン加採血により得たヒト血液を、F i l c o l l - H y p a q u e 混合液（比重＝1.114、モノ・ポリ分離液：大日本製薬株式会社製）に重層した後、遠心して単核球を調製した。細胞を培地（M a c r o p h a g e - S F M :
 5 G I B C O 社製）で懸濁し、細胞数を 2×10^6 c e l l s / m l に調製して48穴プレートにまいた。本発明化合物を添加して10分後、C o n c a n a v a l i n A ($5 \mu g / m l$) を添加して細胞を刺激し、48時間後の培養上清中の I L - 1 β 、I L - 2、I L - 4、I L - 5、I L - 6、T N F - α 、I F N γ を E L I S A 法にて測定した。なお、これらのサイトカインの定量には以下の
 10 キットを使用した。

- I L - 1 β : Quantikine (商標) Human IL-1 β ELISA KIT (R&D system 製)
 I L - 2 : Quantikine (商標) Human IL-2 ELISA KIT (R&D system 製)
 I L - 4 : Quantikine (商標) Human IL-4 ELISA KIT (R&D system 製)
 I L - 5 : Quantikine (商標) Human IL-5 ELISA KIT (R&D system 製)
 15 I L - 6 : Quantikine (商標) Human IL-6 ELISA KIT (R&D system 製)
 T N F - α : Quantikine (商標) Human TNF- α ELISA KIT (R&D system 製)
 I F N γ : Quantikine (商標) Human IFN γ ELISA KIT (R&D system 製)

結果を以下の表 9 8 に示す。

表 9 8

| | I C ₅₀ (μ M) | |
|------------------|-------------------------------|---------|
| | I - 3 9 | I - 6 2 |
| I L - 1 β | 2.7 | 11.3 |
| I L - 2 | 2.7 | 2.4 |
| I L - 4 | 11.7 | 20.2 |
| I L - 5 | 6.5 | 13.9 |
| I L - 6 | 6.4 | 9.3 |
| T N F - α | 1.9 | 6.8 |
| I F N γ | 12.1 | 17.1 |

表 9 8 より、本発明に係る化合物がサイトカイン産生抑制作用を有していることが分かる。

試験例 3 その他のセリンプロテアーゼに対する阻害作用

1) トリプシン

5 10 μ l ウシ膵臓トリプシン (1.5 μ g/ml in 1mM HCl, 20mM CaCl₂, SIGMA製)、80 μ l 緩衝液 (50mM Tris-HCl, 2mM CaCl₂ pH8.0) および 1 μ l 本発明化合物 (in DMSO) を混合後、室温で 20 分、さらに 37℃で 10 分間保温した。これに基質 10 μ l (5mM sucAAPRpNA (BACHEM Feinchemi
10 kalien AG製) in 50%DMSO) を加え、37℃で約 60 分反応させ、吸光度 (405nm) を測定した。

2) プラスミン

10 μ l ヒト血漿プラスミン (0.1mg/ml in 1mM HCl, 20mM CaCl₂, SIGMA製)、80 μ l バッファー (50mM Tris-HCl, pH7.5, 50mM NaCl) および 1 μ l 本発明化合物 (in DMSO) を混合後、室温で 20 分、さらに 37℃で 10 分間保温した。これに基質 10 μ l (5mM Chromozyme PL (TosGPKpNA、ベーリンガーマンハイム製) in H₂O) を加え、37℃で約 30 分反応させ、吸光度 (405nm) を測定した。

20 3) トロンビン

10 μ l ヒト血漿トロンビン (1U/ml in 10mM Mes, pH6.0, 0.1M NaCl, SIGMA製)、80 μ l バッファー (0.1M Tris-HCl, pH8.0, 10mM CaCl₂, 0.1M NaCl) および 1 μ l 本発明化合物 (in DMSO) を混合後、室温 20 分、さらに 37℃で
25 10 分間保温した。これに基質 10 μ l (5mM Chromozyme TH (TosGPRpNA、ベーリンガーマンハイム製) in H₂O) を加え、37℃で約 60 分間反応させ、吸光度 (405nm) を測定した。

4) エラスターゼ

10 μ l ヒト好中球エラスターゼ (0.02 mg/ml in 50 mM Tris-HCl, pH 7.0, 2 mM CaCl₂, Athens research and technology 製), 80 μ l バッファー (50 mM Tris-HCl, pH 8.0, 2 mM CaCl₂) および 1 μ l 本発明化合物 (in DMSO) を混合後、室温で 20 分、さらに 37 °C で 10 分間保温した。これに基質 10 μ l (5 mM sucAAVpNA (BACHEM Feinchemikalien AG 製) in 50 % DMSO を加え、37 °C で約 30 分反応させ、吸光度 (405 nm) を測定した。

10 5) カテプシン G

10 μ l のヒト膿性痰カテプシン G (CALBIOCHEM 製) (1.7 μ g/ml in 1 mM HCl, 20 mM CaCl₂), 80 μ l バッファー (50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM CaCl₂) および本発明化合物 (1 μ l in DMSO) を混合後、室温で 20 分、さらに 37 °C で 10 分間保温した。これに基質 10 μ l (5 mM sucAAPFPNA in DMSO, BACHEM Feinchemikalien AG 製) を加え、37 °C で約 60 分反応させ、吸光度 (405 nm) を測定した。

それぞれのセリンプロテアーゼに対する IC₅₀ 値を求め、キマーゼに対する IC₅₀ 値と比較した。結果を表 99 に示す。

20 表 99

| | I - 144 | | I - 158 | |
|---------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| | IC ₅₀ (nM) | fold vs chymase | IC ₅₀ (nM) | fold vs chymase |
| カテプシン G | 35.4 | 11 | 143.2 | 17 |
| エラスターゼ | >100000 | >30000 | 25000 | 3000 |
| トリプシン | 25000 | 8000 | 6200 | 760 |
| トロンビン | >100000 | >30000 | >100000 | >10000 |
| プラスミン | >10000 | >3000 | >100000 | >10000 |

表 99 より、本発明に係る化合物はキマーゼ選択的な阻害活性を有することが明らかである。

製剤例 1 錠剤

| | | |
|---|-------------|---------|
| | 本発明化合物 | 1 5 m g |
| | デンプン | 1 5 m g |
| | 乳糖 | 1 5 m g |
| 5 | 結晶性セルロース | 1 9 m g |
| | ポリビニルアルコール | 3 m g |
| | 蒸留水 | 3 0 m l |
| | ステアリン酸カルシウム | 3 m g |

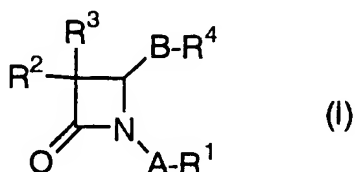
ステアリン酸カルシウム以外の成分を均一に混合し、破碎造粒して乾燥し、適
10 当な大きさの顆粒剤とした。次にステアリン酸カルシウムを添加して圧縮成形し
て錠剤とした。

産業上の利用可能性

以上の試験例から明らかなように、本発明に係る化合物はキマーゼ阻害作用お
15 よび／またはサイトカイン産生抑制作用を示し、循環器系疾患、炎症、アレルギー
一性疾患、リュウマチ、喘息またはアトピー等の予防剤および／または治療剤と
して非常に有用である。

請求の範囲

1. 式 (I) :



5 (式中、Aは単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{COCO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ または $-\text{SO}_2-$ であり、

R^1 は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニルまたは置換基
10 を有していてもよいアリールであり、Aが単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COCO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ または $-\text{SO}_2-$ である場合、 R^1 は水素であってもよく、

R^2 および R^3 は各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイルまたは置換基を有していてもよいアリールであり、
15 よいアシルであってもよい)

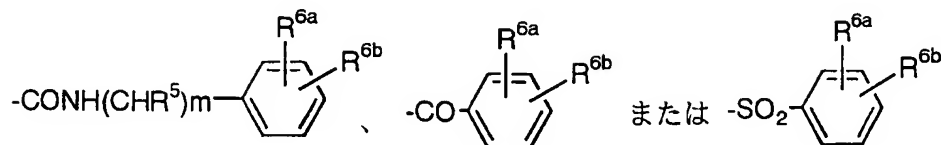
Bは単結合、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ または $-\text{SO}_2-$ であり、

R^4 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロ環であり、さらにBが単結合、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}-$ または $-\text{SO}_2-$ である場合、置換基を有していても

20 よいアシルであってもよい)

で示される化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するキマーゼ阻害剤。

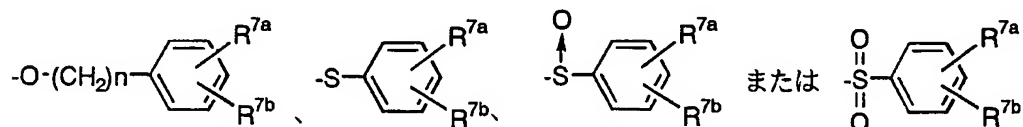
2. $\text{A}-\text{R}^1$ が



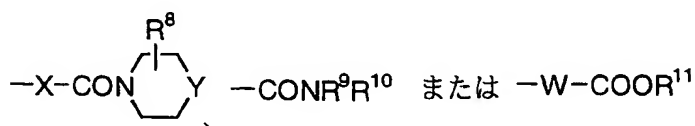
(式中、 R^5 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシまたは置換基を有していてもよいアリールであり、 R^{6a} および R^{6b} は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、カルボキシ、低級アルコシカルボニル、低級アルコキシ、アリール、アシル、置換基を有していてもよいアミノ、アリールオキシ、低級アルキルチオまたはヘテロ環であるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成してもよく、 m は 0 または 1 である) であり、

R^2 および R^3 が各々独立して水素、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよいベンジルであり、

$\text{B}-\text{R}^4$ が水素、置換基を有していてもよいアシルオキシ、



[式中、 R^{7a} および R^{7b} は各々独立して水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、アミノ、アシルアミノ、



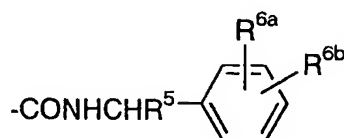
15

(式中、 X および W は単結合、低級アルキレンまたは低級アルケニレンであり、 Y は単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{12}-$ (R^{12} は水素、メチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環) または $-\text{O}-$ であり、 R^8 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいカルバモイルであり、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は各々独立して水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していても

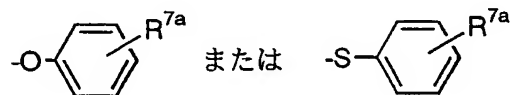
よい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニルである)
 であり、nは0～6の整数である]

である請求の範囲第1項記載のキマーゼ阻害剤。

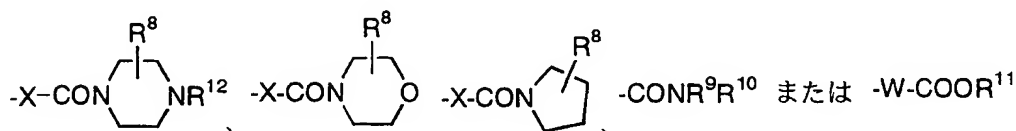
5 3. A-R¹が



(式中、R⁵は炭素数1～3のアルキルまたは置換基(ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ)を有していてもよいフェニルであり、R^{6a}およびR^{6b}は各々独立して水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである)
 10 であり、R²が低級アルコキシで置換されていてもよいベンジルであり、R³が水素であり、B-R⁴がアシルオキシ、

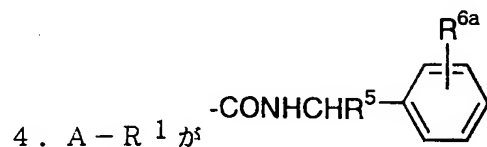


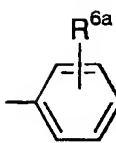
[式中、R^{7a}が水素、



15 (式中、XおよびWは単結合、メチレンまたはビニレンであり、R⁸は低級アルキルまたはカルバモイルであり、R⁹は水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、R¹⁰は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、フェニルまたはアリールスルホニルであり、R¹¹は水素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルであり、R¹²はメチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキルまたはシクロアルキルである)
 20 である]

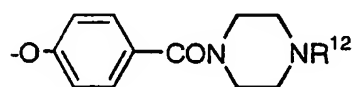
である請求の範囲第1項記載のキマーゼ阻害剤。



(式中、 R^5 は炭素数1～3のアルキルまたは  であり、 R^{6a} は同時に水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである)

5 である請求の範囲第1項記載のキマーゼ阻害剤。

5. $A-R^1$ が $-CONHCHR^5Ph$ (Ph はフェニルを示す) であり、 R^2 がベンジルであり、 R^3 が炭素数1～3のアルキルであり、 $B-R^4$ が



であり、 R^5 および R^{12} は各々独立して炭素数1～3のアルキルである請求の範囲第1項記載のキマーゼ阻害剤。

10 6. 請求の範囲第1項記載の式(I)で示される化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するサイトカイン産生抑制剤。

7. $A-R^1$ 、 R^2 、 R^3 および $B-R^4$ が請求の範囲第2項記載のものである化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するサイトカイン産生抑制剤。

15 8. $A-R^1$ 、 R^2 、 R^3 および $B-R^4$ が請求の範囲第3項記載のものである化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するサイトカイン産生抑制剤。

9. 抗炎症剤である請求の範囲第1項～第5項のいずれかに記載のキマーゼ阻害剤。

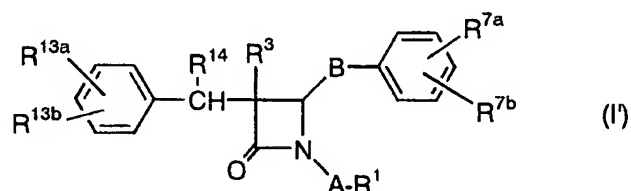
20 10. 抗炎症剤である請求の範囲第6項～第8項のいずれかに記載のサイトカイン産生抑制剤。

11. 請求の範囲第1項の式(I)で示される化合物、そのプロドラッグ、製

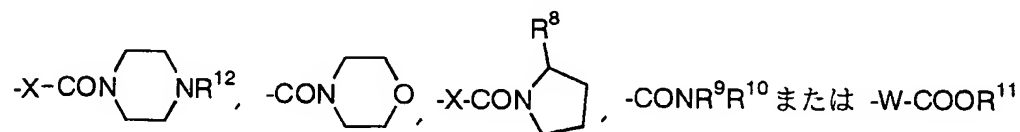
薬上許容される塩またはそれらの水和物を投与することを特徴とする、キマーゼに起因する疾患の予防および／または治療の方法。

12. キマーゼに起因する疾患の予防および／または治療のための医薬を製造するための、請求の範囲第1項の式(I)で示される化合物、そのプロドラッグ、
5 製薬上許容される塩またはそれらの水和物の使用。

13. 式(I') :



- (式中、AおよびR¹は請求の範囲第1項と同義であり、
R³は水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、
10 置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいベンジルであり、
R^{13a}およびR^{13b}は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオで
15 あるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成し、
R¹⁴は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたはアシルオキシであり、
R^{7a}は水素、

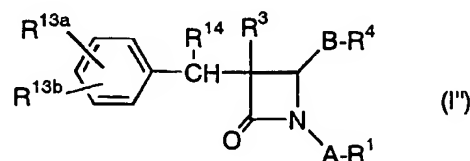


- 20 (式中、XおよびWは単結合、メチレンまたはビニレンであり、R⁸はメチルまたはカルバモイルであり、R⁹は水素または低級アルキルであり、R¹⁰は置換基(低級アルキルアミノ；ハロゲンで置換されていてもよいフェニル；カルボキ

シ；またはアリールで置換されていてもよい低級アルコシカルボニル)を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、フェニルまたはベンゼンスルホニルであり、 R^{11} は水素または置換基(低級アルキルアミノ；アシルオキシ；ハロゲンもしくはメチレンジオキシで置換されていてもよいフェニル；ヘテロ環)を有していてもよい低級アルキルであり、 R^{12} は炭素数1～3のアルキルまたはシクロヘキシルである)]
 であり、 R^{7b} は水素であり、
 BはOまたはSである)

で示される化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

14. 式(I'') :



(式中、Bおよび R^4 は請求の範囲第1項と同義であり、
 Aが-CO-、-CONH-または-SO₂-であり、

R^1 は置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいアリールであり、

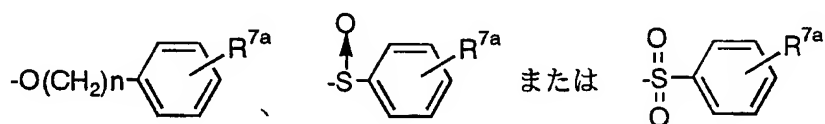
R^3 は水素、ハロゲン、低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコシカルボニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいベンジルであり、

R^{13a} および R^{13b} は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオであるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成し、 R^{14} は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたはアシルオキシである。

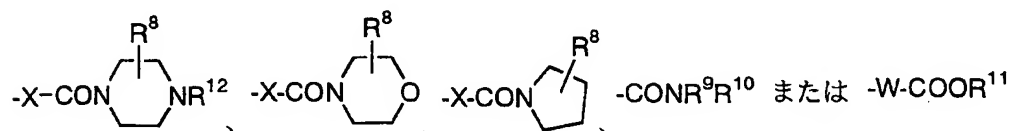
ただし、AがCONHであるとき、B-R⁴は置換基を有していてもよいアリアルオキシでなく、かつ置換基を有していてもよいアシルチオでない。)

で示される化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

5 15. B-R⁴がアシルオキシ、



[式中、nは0または1であり、R^{7a}が水素、



(式中、XおよびWは単結合、メチレンまたはビニレンであり、R⁸は低級アルキルまたはカルバモイルであり、R⁹は水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、R¹⁰は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、フェニルまたはアリールスルホニルであり、R¹¹は水素、置換基を有していてもよいアルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルであり、R¹²はメチレンジオキシフェニルで
10 置換されていてもよい低級アルキルまたはシクロアルキルである)
15 である]

である請求の範囲第14項記載の化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

16. R³が水素である、請求の範囲第13項または14項に記載の化合物、その
20 プロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

17. R^{13a}が水素またはオルト位に置換した炭素数1~3の低級アルコキシであり、R^{13b}が水素である請求の範囲第13項または14項に記載の化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

18. (a) 4-[3-ベンジル-4-オキソ-1-(1-フェニル-エチルカルバモイル)-アゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッド、
- (b) 3-ベンジル-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-4-オキソ-アゼチジン-1-カルボキシリックアシッド (1-フェニル-エチル)-アミド、
- (c) 3-ベンジル-2-[4-(2-カルバモイル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-4-オキソ-アゼチジン-1-カルボキシリックアシッド (1-フェニル-エチル)-アミド、
- (d) 3-ベンジル-2-[4-(2-メチル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-4-オキソ-アゼチジン-1-カルボキシリックアシッド (1-フェニル-エチル)-アミド、
- (e) 4-[3-(2-メトキシベンジル)-4-オキソ-1-(1-フェニル-エチルカルバモイル)-アゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッド、
- (f) 4-[3-(2-メトキシベンジル)-4-オキソ-1-(1-フェニル-エチルカルバモイル)-アゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッド ピリジン-4-イルメチル エステル、
- (g) 4-[3-(2-メトキシベンジル)-4-オキソ-1-(1-フェニル-エチルカルバモイル)-アゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッド ベンジル エステル、
- (h) 3-(2-メトキシベンジル)-2-オキソ-4-[4-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-アゼチジン-1-カルボキシリックアシッド (1-フェニル-エチル)-アミド、
- (i) 2-[4-(4-シクロヘキシル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-3-(2-メトキシベンジル)-4-オキソ-アゼチジン-1-カルボキシリックアシッド (1-フェニル-エチル)-アミド、
- (j) 3-(2-メトキシベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン

- 1 - カルボニル) - フェノキシ] - 4 - オキソ - アゼチジン - 1 - カルボキシ
 リックアシッド (1 - フェニル - エチル) - アミド、
- (k) 4 - [1 - (ベンズヒドリル - カルバモイル) - 3 - (2 - エトキシ -
 ベンジル) - 4 - オキソ - アゼチジン - 2 - イルオキシ] - ベンゾイックアシッド、
- 5 (l) 2 - [4 - (4 - シクロヘキシル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェ
 ノキシ] - 3 - (2 - エトキシ - ベンジル) - 4 - オキソ - アゼチジン - 1 - カ
 ルボキシリックアシッド ベンズヒドリル - アミド、
- (m) 3 - (2 - エトキシ - ベンジル) - 2 - [4 - (モルホリン - 4 - カルボ
 ニル) - フェノキシ] - 4 - オキソ - アゼチジン - 1 - カルボキシリックアシッ
 10 ド ベンズヒドリル - アミド、
- (n) {4 - [1 - (ベンズヒドリル - カルバモイル) - 3 - (2 - エトキシ -
 ベンジル) - 4 - オキソ - アゼチジン - 2 - イルオキシ] - フェニル} - アセチ
 ックアシッド、
- (o) 3 - {4 - [1 - (ベンズヒドリル - カルバモイル) - 3 - (2 - エトキ
 15 シ - ベンジル) - 4 - オキソ - アゼチジン - 2 - イルオキシ] - フェニル} - ア
 クリリックアシッド、
- (p) 4 - [1 - (ジ - p - トリルメチル - カルバモイル) - 3 - (2 - エトキ
 シ - ベンジル) - 4 - オキソ - アゼチジン - 2 - イルオキシ] - ベンゾイックア
 シッド、
- 20 (q) 4 - [1 - { [ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - メチル] - カルバモ
 イル} - 3 - (2 - エトキシ - ベンジル) - 4 - オキソ - アゼチジン - 2 - イル
 オキシ] - ベンゾイックアシッドおよび
- (r) 4 - [1 - { [ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - カルバモ
 イル} - 3 - (2 - エトキシ - ベンジル) - 4 - オキソ - アゼチジン - 2 - イル
 25 オキシ] - ベンゾイックアシッド
- から選択されるいずれかの化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

19. 請求の範囲第13項～第18項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。
20. キマーゼ阻害剤である請求の範囲第19項記載の医薬組成物。
21. サイトカイン産生抑制剤である請求の範囲第19項記載の医薬組成物。
- 5 22. 抗炎症剤である請求の範囲第19項記載の医薬組成物。
23. 請求の範囲第13項～第18項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を投与することを特徴とする、キマーゼに起因する疾患の予防および／または治療の方法。
24. キマーゼに起因する疾患の予防および／または治療のための医薬を製造
- 10 するための、請求の範囲第13項～第18項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03864

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D205/08, 401/12, 403/12, 405/06, 12, 14, A61K31/395, 40, 44, 445, 495, 505, 535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D205/08, 401/12, 403/12, 405/06, 12, 14, A61K31/395, 40, 44, 445, 495, 505, 535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|--|
| X | ADLINGTON R.M. et al., "An investigation of the N-arylsulfonylation of 2-azetidinones", Synth. Commun., (1997), 27(21), p.3803-13 | 1, 6, 9, 10, 12, 14, 16, 17, 19-22, 24 |
| X | ADLINGTON R.M. et al., "Design and synthesis of novel monocyclic β lactam inhibitors of prostate specific antigen", Bioorg. Med. Chem. Lett., (1997), 7(13), p.1689-94 | 1, 14, 16, 17, 19 |
| X | FINKE P.E. et al., "Orally active β -lactam inhibitors of human leukocyte elastase: 3. Stereospecific synthesis and structure-activity relationships for 3,3-dialkylazetidin-2-ones", J. Med. Chem., (1995), 38(13), p.2449-62 | 1, 4, 6, 9, 10, 12 |
| X | GB, 2266527, A (Merk & Co Inc), 3 November, 1993 (03. 11. 93) (Family: none) | 1, 4, 6, 9, 10, 12 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

| | |
|---|--|
| * Special categories of cited documents: | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

Date of the actual completion of the international search
2 July, 1999 (02. 07. 99)Date of mailing of the international search report
14 September, 1999 (14. 09. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Patent provided by Sughrue Mion, PLLC - <http://www.sughrue.com>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03864

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|---|
| X A | WO, 96/149451, A1 (Smithkline Beecham PLC), 27 June, 1996 (27. 06. 96) & JP, 11-500415, A & CA, 2208530, A & EP, 799200, A1 & AU, 9643898, A & HU, 77089, A & CN, 1175246, A & FI, 9702584, A & NO, 9702909, A | 1, 2, 4, 6, 7, 9, 10, 12 3, 5, 8, 13, 15, 18 |
| X | WO, 95/02579, A1 (ZENECA LIMITED), 26 January, 1995 (26. 01. 95) & AU, 9470800, A | 1, 2, 4, 6, 7, 9, 10, 12 |
| X | WO, 97/13750, A1 (CHIROSCIENCE LIMITED), 17 April, 1997 (17. 04. 97) & AU, 9672221, A | 1, 4, 6, 9, 10, 12 |
| X | JP, 2-6471, A (Merck & Co., Inc.), 10 January, 1990 (10. 01. 90) & EP, 337549, A1 & ZA, 8902549, A & CA, 1337990, A & AU, 8902549, A & DK, 8901705, A & FI, 8901689, A & NO, 8901470, A & CN, 1037144, A & HU, 50761, A & US, 5229510, A & AU, 9218582, A | 1, 4, 6, 9, 10, 12 |
| X | JP, 8-502752, A (Merck & Co., Inc.), 26 March, 1996 (26. 03. 96) & WO, 94/10143, A1 & CA, 2147129, A & AU, 9455875, A & EP, 666846, A1 | 1, 4, 6, 9, 10, 12 |
| X | JP, 6-263723, A (Merck & Co., Inc.), 20 September, 1994 (20. 09. 94) & EP, 595557, A1 & CA, 2108584, A & IL, 107321, A & WO, 94/10142, A1 & AU, 9350283, A & CN, 1090272, A & ZA, 9307949, A & HU, 72084, A & US, 5591737, A & FI, 9501992, A & NO, 9501593, A | 1, 4, 6, 9, 10, 12 |
| X | JP, 7-242624, A (Japan Tobacco Inc.), 19 September, 1995 (19. 09. 95) (Family: none) | 1, 6, 9, 10, 12 |

Patent provided by Sughrue Mion, PLLC - <http://www.sughrue.com>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03864

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11, 23
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 11 and 23 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ C07D205/08, 401/12, 403/12, 405/06, 12, 14,
A61K31/395, 40, 44, 445, 495, 505, 535

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ C07D205/08, 401/12, 403/12, 405/06, 12, 14,
A61K31/395, 40, 44, 445, 495, 505, 535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|---|
| X | ADLINGTON R.M. et al., "An investigation of the N-arylsulfonation of 2-azetidinones", Synth. Commun., (1997), 27 (21), p. 3803-13 | 1, 6, 9, 10, 12, 14, 16, 17, 19- 22, 24 |
| X | ADLINGTON R.M. et al., "Design and synthesis of novel monocyclic β lactam inhibitors of prostate specific antigen", Bioorg. Med. Chem. Lett., (1997), 7 (13), p. 1689-94 | 1, 14, 16, 17, 19 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02.07.99

国際調査報告の発送日

14.09.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|--------------------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | FINKE P.E. et al., "Orally active β -lactam inhibitors of human leukocyte elastase. 3. Stereospecific synthesis and structure-activity relationships for 3,3-dialkylazetidin-2-ones", J. Med. Chem., (1995), 38(13), p. 2449-62 | 1, 4, 6, 9, 10, 12 |
| X | GB, 2 266 527, A (Merk & Co Inc), 3. 11月. 1993 (03. 11. 93) (ファミリーなし) | 1, 4, 6, 9, 10, 12 |
| X | WO, 96/149451, A1 (スミスクライン・ビーチャム・パブリック・リミテッド・カンパニー), 27. 6月. 1996 (27. 06. 96) & JP, 11-500415, A & | 1, 2, 4, 6, 7, 9, 10, 12 |
| A | CA, 2208530, A&EP, 799200, A1 & AU, 9643898, A&HU, 77089, A & CN, 1175246, A&FI, 9702584, A & NO, 9702909, A | 3, 5, 8, 13, 15, 18 |
| X | WO, 95/02579, A1 (ZENECA LIMITED), 26. 1月. 1995 (26. 01. 95) & AU, 9470800, A | 1, 2, 4, 6, 7, 9, 10, 12 |
| X | WO, 97/13750, A1 (CHIROSCIENCE LIMITED), 17. 4月. 1997 (17. 04. 97) & AU, 9672221, A | 1, 4, 6, 9, 10, 12 |
| X | JP, 2-6471, A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド), 10. 1月. 1990 (10. 01. 90) & EP, 337549, A1 & ZA, 8902549, A & CA, 1337990, A & AU, 8902549, A & DK, 8901705, A & FI, 8901689, A & NO, 8901470, A & CN, 1037144, A & HU, 50761, A & US, 5229510, A & AU, 9218582, A | 1, 4, 6, 9, 10, 12 |
| X | JP, 8-502752, A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド), 26. 3月. 1996 (26. 03. 96) & WO, 94/10143, A1 & CA, 2147129, A & AU, 9455875, A & EP, 666846, A1 | 1, 4, 6, 9, 10, 12 |
| X | JP, 6-263723, A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド), 20. 9月. 1994 (20. 09. 94) & EP, 595557, A1 & CA, 2108584, A & IL, 107321, A & WO, 94/10142, A1 & AU, 9350283, A & CN, 1090272, A & ZA, 9307949, A & HU, 72084, A & US, 5591737, A & FI, 9501992, A & NO, 9501593, A | 1, 4, 6, 9, 10, 12 |
| X | JP, 7-242624, A (日本たばこ産業株式会社), 19. 9月. 1995 (19. 09. 95) (ファミリーなし) | 1, 6, 9, 10, 12 |

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11, 23 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 11, 23 に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。